

ジカディアカプセル 150mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

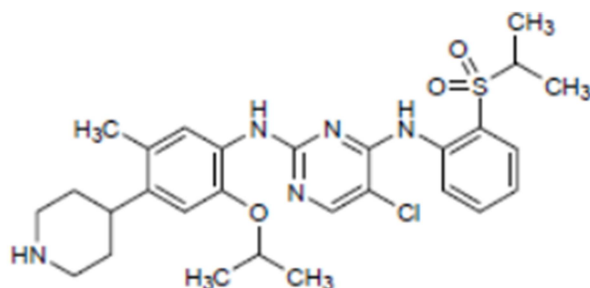
目 次	2
1 起原又は発見の経緯	3
2 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌について	3
2.1 定義, 診断基準及び患者数	3
2.2 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する治療の現状	4
3 開発の経緯	5
3.1 品質に関する試験	5
3.2 非臨床試験	5
3.2.1 薬理試験	5
3.2.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄の試験	6
3.2.3 毒性試験	7
3.3 臨床試験	8
3.3.1 外国における開発	8
3.3.2 国内での開発経緯	9
3.3.3 進行中・計画中の主な試験	10
3.3.4 生物薬剤学試験	11
3.3.5 臨床薬理試験	11
4 特徴及び有用性	12
5 リスクの要約, 並びにリスクに関する未解決の問題点	13
6 まとめ	13
7 参考文献	14

1 起原又は発見の経緯

セリチニブは、ノバルティス社が開発した、選択的な経口未分化リンパ腫キナーゼ（ALK：Anaplastic lymphoma kinase）阻害剤である。ALK は染色体再構成（転座・逆位）、点変異及び遺伝子増幅により恒常的に活性化され、癌の発生や増殖に関与することが知られていることから、ALK を治療標的としたセリチニブの抗悪性腫瘍剤としての開発を計画した。

セリチニブの構造式 Figure 1-1 を示す。

Figure 1-1 セリチニブの構造式



2 ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌について

2.1 定義、診断基準及び患者数

肺癌は組織学的に小細胞肺癌と非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer, NSCLC）に大別され、肺癌の 80%以上は NSCLC とされている。NSCLC の多く（65%以上）は診断時には既に病期が進行しており、生存期間の中央値は 1 年と予後が悪い（Reck et al. 2013, Rosell et al. 2013）。

肺癌は国内外でがん死亡要因の 1 位であり、2010 年の死亡数は世界的には 150 万人、国内でも 2013 年の統計で約 7 万人である（Reck et al. 2013, 厚生労働省 人口動態統計 2013）。また、肺癌の新規罹患者数は今後も継続して増加すると予測されている（国立がんセンターがん対策情報センター がん・統計白書 2012）。

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC

近年、インスリン受容体ファミリーに属する受容体チロシンキナーゼである ALK が、ALK 遺伝子転座によって恒常的にリガンド非依存性のキナーゼ活性を維持することにより、NSCLC において強力な発がんドライバーとなっていることが明らかにされており（Soda et al. 2007）、NSCLC 患者の 2%～5%に ALK 融合遺伝子の発現が報告されている（日本肺癌学会バイオマーカー委員会 2011）。国内での 2010 年の肺癌の新規罹患者数は約 11 万人であり、肺癌の 85%が NSCLC とされていることから、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 新規罹患者数は約 2～5 千人と考えられる。

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者は、一般的な NSCLC 患者と比べて若く、非喫煙者であることが多く、組織型は腺癌が最も多い。また、上皮細胞増殖因子受容体 (*Epidermal growth factor receptor*, *EGFR*) 遺伝子変異や *KRAS* 遺伝子変異とは相互排他的に認められる (Gainor et al. 2013)。また、レトロスペクティブには、*ALK* 融合遺伝子陽性が認められた場合に NSCLC の病期の進行度や予後の悪化に関連があるとの報告がある (Shaw et al. 2009, Lee et al. 2012, Yang et al. 2012, Kim et al. 2012)。

2.2 *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する治療の現状

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療は、*ALK* 及び *MET* に対する阻害剤であるクリゾチニブの上市により大きく変化した。

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療薬としては、現在のところクリゾチニブが主に用いられ、国内外のガイドライン [NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2015, 肺癌診療ガイドライン 2014] で 1 次治療から推奨されている。しかしながら、クリゾチニブによる治療でも半数近く (40%~50%) の患者では奏効 [完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] せず、たとえ奏効しても多くは 1 年以内に耐性を獲得し、再発することが示唆されており (Choi et al. 2010, Ou 2011, Katayama et al. 2012, Doebele et al. 2012, Shaw and Engelman 2013), クリゾチニブに不耐容で投与を継続できない患者も存在する。さらに、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者では脳転移のリスクが増加することが示唆されており、脳転移が治療上の大きな課題となっている。なお、米国ではクリゾチニブ治療歴を有する患者に対する治療選択肢としてセリチニブの投与が推奨されている (NCCN 2015)。

なお、国内では、2014 年 7 月にクリゾチニブに続いてアレクチニブが新たな *ALK* 阻害剤として *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療薬として承認を得ているが、承認審査で検討された患者数は極めて限られており、現時点で臨床的位置づけは十分に評価されていない。

以上より、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療選択肢は限られており、特にクリゾチニブを初めとする他の *ALK* 阻害剤抵抗性又は不耐容の患者に対して、新たな治療選択肢としてより強力で選択的な *ALK* 阻害剤が早期に臨床現場に提供されることが望まれている。セリチニブは、米国で 2014 年 4 月に迅速承認され、クリゾチニブ治療歴のある患者に対する治療選択肢として投与が推奨されている (NCCN 2015)。また、欧州 (EU) でもセリチニブは 2015 年 5 月に承認されており、国内でもより強力で選択的な *ALK* 阻害剤が早期に臨床現場に提供されることが望まれている。

なお、2015 年の肺癌診療ガイドラインでは、1 次治療及び 2 次治療以降の選択肢として新たにアレクチニブが追加されている。現在、アレクチニブとクリゾチニブを比較する第 III 相試験が進行中であり、この試験の結果に応じて国内での 1 次治療としてのアレクチニブの位置付けが確立されることが想定される。しかし、アレクチニブで 1 次治療を受けた患者に対してクリゾチニ

ブの有用性を示したデータは限られており、本剤のアレクチニブ治療後の患者に対するニーズが高まる可能性がある。

3 開発の経緯

開発の経緯図を Figure 3-1 に示す。

Figure 3-1 開発の経緯図

試験項目		年	2006 (H18)	2007 (H19)	2008 (H20)	2009 (H21)	2010 (H22)	2011 (H23)	2012 (H24)	2013 (H25)	2014 (H26)	2015 (H27)
品質	物理的・化学的性質	外国 物理的・化学的性質に関する試験										
	規格及び試験方法	外国 規格試験方法										
	安定性	外国 安定性試験										
薬理	効力を表付ける試験	外国 効力を表付ける試験										
	副次的薬理試験	外国 副次的薬理試験										
	安全性薬理試験	外国 安全性薬理試験										
薬物動態	分析法及びバリデーション報告書	外国 分析法及びバリデーション										
	吸収、分布、代謝	外国 吸収、分布、代謝に関する試験										
毒性	単回	外国 単回投与毒性試験										
	反復	外国 反復投与毒性試験										
	遺伝毒性	外国 遺伝毒性試験										
	生殖発生毒性	外国 生殖発生毒性試験										
	その他	外国 その他の試験										
生物薬理学	バイオアベイラビリティ試験報告書	外国 A2101: Ph1 単剤, 健康被験者 外国 A2108: Ph1 単剤, 健康被験者										
	健康被験者における PK 及び初期忍容性報告書	外国 A2106 試験: Ph1 単剤, 健康被験者										
臨床薬物動態	外国性要因を検討した PK 報告書	外国 A2104 試験: Ph1 単剤, 健康被験者 外国 A2106 試験: Ph1 単剤, 健康被験者										
臨床	非比較対照試験	国際共同 A2201 試験: Ph2 単剤, ALK 陽性の非小細胞肺癌										
		国際共同 A2203 試験: Ph2 単剤, ALK 陽性の非小細胞肺癌										
		外国 JX2101 試験: Ph1 単剤, ALK 陽性の腫瘍										
		国内 X1101 試験: Ph1 単剤, ALK 陽性の固形癌										

3.1 品質に関する試験

原薬の化学構造の確認、物理化学的性質の解明は海外で実際された。規格及び試験方法については原薬及び製剤のいずれも ICH ガイドラインに準拠して海外で設定され、それらを国内の記載要領に従って整理した。原薬及び製剤の安定性試験は、ICH ガイドラインに従って海外で実施された。原薬については、長期保存試験、加速試験、苛酷試験及び光安定性試験のいずれの保存条件においても安定であったことから、室温で保存するとき、リテスト期間を 12 ヶ月とした。製剤については、加速試験及び長期保存試験においてセリチニブの安定性が確認されたことから、有効期間は PTP 包装で室温保存するとき 24 ヶ月とした。

3.2 非臨床試験

3.2.1 薬理試験

セリチニブの薬効を表付ける薬理試験として、各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験を用いて検討した。

36 種類の蛋白質キナーゼを対象とした生化学アッセイにおける、セリチニブの ALK 阻害の IC50 値は 0.15 nM であり、検討したその他 35 種のキナーゼと比べ約 50 倍以上高い選択性を示し

た。クリゾチニブの ALK に対する IC₅₀ 値は 3 nM であったが、ALK の他にも MET (IC₅₀ = 8 nM) 等 6 種類のキナーゼに対して IC₅₀ 値が 100 nM 未満であった。同様に、細胞アッセイにおいても ALK 融合蛋白質 (EML4-ALK) に対し、セリチニブはクリゾチニブよりも高い活性を示し、また、NCI-H2228 及び H3122 細胞 (EML-ALK 陽性ヒト NSCLC) の増殖をクリゾチニブと比べ強力に阻害した。さらに、セリチニブはアレクチニブ耐性 ALK 変異型 NSCLC である MGH056-1 細胞 (I1171T 変異陽性) の増殖を、アレクチニブ及びクリゾチニブと比べ強力に阻害した (IC₅₀ 値はそれぞれ 4.3, 80 及び 236 nM)。

In vivo では、NCI-H2228 腫瘍モデルマウスでは、クリゾチニブは 100 mg/kg の用量で腫瘍を完全に退縮したが、セリチニブは 25 及び 50 mg/kg の用量で腫瘍を完全に退縮した。また、投与中止後、クリゾチニブ投与群では 1~2 週間以内に腫瘍が再増殖したが、セリチニブ投与群ではほとんどのマウスにおいて、試験終了 (休薬後 184 日目) まで完全退縮が継続した。さらに、ALK 内に I1171T, C1156Y 及び L1196M 変異を有するクリゾチニブ耐性 NSCLC 細胞を用いたマウスモデルにおいても、セリチニブは腫瘍を退縮又は増殖を抑制した。

安全性薬理試験では、サルを用いたテレメトリー試験において、4 例中 1 例で 100 mg/kg の単回経口投与において QTc 間隔の延長が認められた。サルに 100 mg/kg/日の用量で経口投与した時の最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) は、臨床推奨用量における C_{max} の 1.6~1.9 倍であった。ラットを用いた中枢神経系及び呼吸系への影響に関する試験では、100 mg/kg の単回経口投与において、セリチニブ投与に関連した変化は認められなかった。

3.2.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄の試験

マウス, ラット, イヌ, 及びサルにおいてセリチニブの吸収, 分布, 代謝, 及び排泄 (ADME) を、¹⁴C-標識又は非標識セリチニブを用いて ADME 試験又はトキシコキネティクス試験 (TK 試験) で検討した。

セリチニブの血漿中最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) はラット, サル, 及びヒトで 6~24 時間であった。

マウス, ラット, 及びサルに経口投与後のバイオアベイラビリティは、約 40%~60%であった。イヌに摂食時に経口投与したときのバイオアベイラビリティはほぼ 100%であったが、食事の影響により他の動物よりも高くなっている可能性が考えられる。

静脈内投与後の全身クリアランスはマウスで 1.6 L/h/kg, ラットで 1.49 L/h/kg, イヌで 0.552 L/h/kg, サルで 0.366~0.78 L/h/kg であり、肝血流量の 14%~45%であった。各動物種における定常状態分布容積は 6.5~20 L/kg と高く、血漿中未変化体濃度の半減期は 6.2~29 時間と長かった。

セリチニブの血漿蛋白結合率は 94.6%~98.5%と高く、血漿より血球に分布しやすく、血液/血漿濃度比は検討した動物種で 1.35~2.59 であった。定量的全身オートラジオグラフィによりラットにおける組織分布について検討した結果、ほとんどの組織中の放射能濃度は血液中より高

かった。脳については他の組織に比べて移行性は低いものの、セリチニブ又は代謝物が血液脳関門を通過することが示唆された。セリチニブ又は代謝物がブドウ膜のメラニンに結合することが示された。

ラットの血漿中には未変化体のみが認められ、代謝物は認められなかった。サル血漿中には主に未変化体が認められたが〔総血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) の 84.4%〕、代謝物が 9 種類認められ、各代謝物の割合は最大で総 AUC の 3.6%であった。ラット、サル又はヒトに単回経口投与後の糞中には、投与された ^{14}C -セリチニブの 60%~80%が未変化体として排泄され、代謝物の排泄は最大で 8.7%であった。

ラット、サル又はヒトに ^{14}C -セリチニブを経口投与したとき、投与された放射能は主に糞中に排泄され、尿中にはほとんど排泄されなかった。胆管カニューレーション処置したラットに ^{14}C -セリチニブを静脈内投与したとき、尿、糞、及び胆汁への放射能の排泄率は、それぞれ 1%以下、30%、及び 65%であった。このことから、セリチニブの排泄には、胆汁を介する排泄と腸管への分泌の両方が関与していることが示唆された。

ヒト試料を用いた *in vitro* 薬物相互作用試験の結果、肝ミクロソーム系において、セリチニブの酸化代謝には主に CYP3A が関与することが示された。*In vivo* においては、CYP2A6、CYP2C9 を可逆的に、CYP3A を可逆的及び時間依存的に阻害する可能性があり、CYP2E1 についても阻害する可能性を否定できない。CYP2A6 及び CYP2E1 については、これらの基質となる薬剤を併用する可能性は低いことから、臨床上的リスクは低いと考えられる。また、セリチニブは P-gp の基質であるが、肝取り込みトランスポーターである OCT1、OAT2、OATP1B1 及び OATP2B1 の基質である可能性は低い。

3.2.3 毒性試験

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）及びその他の毒性試験（光毒性試験）を実施した。

ラットを用いた最長 26 週間の反復投与試験及びサルを用いた最長 39 週間の反復投与試験では、セリチニブの投与により、肝胆道系、消化管、膵臓、造血系及び甲状腺に変化がみられ、ラットではリン脂質症も認められた。肝胆道系に対する影響として、ラット及びサルで肝トランスアミナーゼの上昇がみられ、主に肝外胆管で炎症性変化が認められた。炎症性変化は近接する十二指腸（ラット及びサル）及び膵臓（ラット）においてもみられた。消化管に関連した所見として、十二指腸の炎症性変化の他に、サルで嘔吐及び液状便が認められた。膵臓への影響として、炎症性変化の他に、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験で腺房萎縮が認められたが、13 週間及び 26 週間反復投与試験では認められなかった。造血系への影響として、4 週間までの反復投与毒性試験において、ラットでは脾臓の造血低下、胸腺の萎縮等、サルでは胸腺のリンパ球枯渇、骨髓の低細胞性等が認められたが、いずれの動物種においても、26 週間又は 39 週間反復投与毒性試験では同様の病理組織学的変化は認められなかった。甲状腺への影響として、ラットで甲状腺ホ

ルモンの増加が認められたが、関連する病理組織学的変化はみられなかった。サルでは 13 週間までの反復投与毒性試験において濾胞の小型化又は甲状腺刺激ホルモンの増加を伴う濾胞細胞の過形成が認められたが、39 週間反復投与毒性試験では甲状腺に変化はみられず、甲状腺の変化とセリチニブ投与との関連性は明らかではなかった。ラットではリン脂質症と考えられる泡沫状肺胞マクロファージ及び腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇がみられたが、安全性薬理試験において呼吸機能への影響は認められていない。いずれの変化も休薬による回復又は回復傾向を示した。

復帰突然変異試験においてセリチニブは遺伝子突然変異誘発性を示さず、染色体異常試験において染色体構造異常誘発性を示さなかった。ラットを用いた *in vivo* 小核試験では、セリチニブは小核誘発性を示さなかった。

がん原性試験は実施していない。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物毒性が発現した用量で胚・胎児に対する影響はみられず、催奇形性はみられなかった。

幼若動物を用いた毒性試験は実施していない。

In vitro 光毒性試験においてセリチニブは光毒性を有する物質と判定されたが、マウスを用いた光毒性試験では 100 mg/kg/日までの投与において光毒性は認められなかった。

3.3 臨床試験

3.3.1 外国における開発

外国では 2011 年からセリチニブの *ALK* 遺伝子変異の腫瘍を有する患者を対象とした臨床開発が開始された。*ALK* 遺伝子変異の腫瘍を有する患者に対する X2101 試験の用量漸増パートにおいて最大耐容量 (MTD) は 750 mg 1 日 1 回 (QD) 投与と決定され、また、本試験の投与拡大パートにおいては、750 mg QD 投与における有効性及び安全性が確認された。その結果、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して本剤の有効性及び安全性が確認されたため、米国では、X2101 試験を Registration study、日本人での第 I 相試験 (X1101 試験) を Supportive study として FDA へ 2013 年 12 月に承認申請を行い、2014 年 4 月に「Zykadia is indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib.」の適応で迅速承認[2013 年 3 月に Breakthrough Therapy (画期的な治験薬) に指定]を得た。また、EU でも、化学療法及びクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験 (A2201 試験)、及びクリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験 (A2203 試験) の結果を審査中に提出することを条件として、X2101 試験及び X1101 試験の成績に基づき 2014 年 3 月に承認申請を行い、「Zykadia is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously

treated with crizotinib.」の適応で2015年5月に承認された。2015年11月末現在、世界15ヵ国及びEUで承認されている。

3.3.2 国内での開発経緯

国内では、*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象とした日本人での第Ⅰ相試験（X1101 試験）を 2012 年から国内における開発を開始した。セリチニブの *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する[]について、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と 20[]年[]月[]日に対面助言を実施し、[][][]について助言を得た（薬機審長発 第 []号）。その後、X1101 試験の用量漸増パートでは外国と同じ MTD（750 mg QD）が得られた。また、セリチニブの体内からの消失は、複数の代謝経路並びに未変化体の胆汁排泄等複数の経路によること、ヒト肝での主たる代謝酵素の CYP3A4 については代謝活性に民族差を生じる遺伝多型はないことから、セリチニブの薬物動態は民族的要因を受けにくいと考えられた。そこで、同じ用法・用量で実施される国際共同第Ⅱ相試験（A2201 試験及び A2203 試験）に日本からも参加することとした。

その後、A2201 試験及び A2203 試験の成績が得られセリチニブの高い有用性が確認されたため、
 (2015 年 12 月 1 日実施、薬機審長発第 15-100 号) を実施した上で、「他の
 ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺
 癌」を申請効能又は効果として製造販売承認申請することとした。なお、セリチニブは、「クリ
 ゴチニブに抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺
 癌」を予定される効能又は効果として、2015 年 6 月に希少疾病用医薬品指定を受けている。

Table 3-1 主要な臨床データパッケージ（評価資料）

相	試験番号 添付資料 番号	試験の主な 目的	試験デザイン	対象 被験者数	用法・用量/ 投与期間	国内/ 外国
ALK 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験						
II	A2201 [5.3.5.2-1]	有効性 安全性	非盲検, 非対 照, 多施設, 国際共同	化学療法及びクリゾチニブによる治療 歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 全体: 140 名 (うち日本人 24 名)	セリチニブ 750 mg QD 経口	国際 共同
II	A2203 [5.3.5.2-2]	有効性 安全性	非盲検, 非対 照, Simon 2- stage, 多施 設, 国際共同	クリゾチニブによる治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 全体: 124 名 (うち日本人 19 名)	セリチニブ 750 mg QD 経口	国際 共同
ALK 遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者を対象とした臨床試験						
I	X2101 [5.3.5.2-3]	MTD/RD 薬物動態 安全性 有効性	非盲検, 用量 漸増, 投与拡 大パート, 多 施設	ALK 遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者 用量漸増パート: 59 名 投与拡大パート: 255 名 セリチニブ 750 mg 合計(NSCLC): 246 名	用量漸増パート: セリ チニブ 50 ~750 mg QD 投与拡大パート: セリ チニブ 750 mg QD 経口	外国
I	XI101 [5.3.5.2-4]	MTD/RD 薬物動態	非盲検, 用量 漸増, 投与拡	ALK 遺伝子変異を有する固形癌患者 用量漸増パート: 19 名	用量漸増パート: セリ チニブ 300 ~750 mg	国内

相	試験番号 添付資料 番号	試験の主な 目的	試験デザイン	対象 被験者数	用法・用量/ 投与期間	国内/ 外国
		安全性 有効性	大パート, 多 施設	投与拡大パート: 0 名 セリチニブ 750 mg 合計(NSCLC) : 5 名	QD 投与拡大パート: セリ チニブ 750 mg QD 経口	
健康被験者を対象とした臨床試験						
I	A2101 [5.3.1.1-1]	食事の影響	非盲検, ラン ダム化, 3 群 2 期, クロスオ ーバー	健康被験者 28 名	セリチニブ 500 mg QD, 単回投与 経口	外国
I	A2104 [5.3.3.4-1]	薬物相互作用 (ケトコナ ゾール)	非盲検, 1 群 2 期	健康被験者 19 名	セリチニブ 450 mg QD, 単回投与 経口	外国
I	A2105 [5.3.3.1-1]	ADME	非盲検	健康被験者 6 名	[¹⁴ C] セリチニブ 750 mg QD, 単回投与 経口	外国
I	A2106 [5.3.3.4-2]	薬物相互作用 (リファン ピシン)	非盲検, 1 群 2 期	健康被験者 19 名	セリチニブ 750 mg QD, 単回投与 経口	外国
I	A2108 [5.3.1.1-2]	食事の影響 (最終製 剤) 及び試 作錠剤との BA 比較	非盲検, ラン ダム化, 2 群 2 期, クロスオ ーバー	健康被験者 24 名	セリチニブ 750 mg QD, 単回投与 経口	外国

MTD (maximum tolerated dose) : 最大耐容量, RD (recommended dose) : 推奨用量

3.3.3 進行中・計画中の主な試験

第 III 相試験については、2 つの国際共同試験を実施中であり、いずれも日本から参加している。また、国内ではアレクチニブ治療歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象に第 II 相試験を実施中である。

Table 3-2 進行中・計画中の主な臨床試験

相	試験番号/標題	主要評 価項目	投与量 (日)	被験者数 (目標)	実施 状況
III	CLDK378A2301 (国際共同試験) 未治療の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性, ステージ IIIb 又は IV, 非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者を対象に LDK378 経口投与を標準的な化学療法と比較する多施 設共同, ランダム化, 非盲検, 第 III 相試験	PFS	セリチニブ 750 mg QD	348 名, う ち日本人 10 名 ^{a)}	実施中
III	CLDK378A2303 (国際共同試験) 化学療法 (platinum doublet) 及びクリゾチニブによる 治療歴を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性進行性非小細胞 肺癌の成人患者を対象として LDK378 経口投与と標準 化学療法を比較する多施設共同, ランダム化, 非盲 検, 第 III 相試験	PFS	セリチニブ 750 mg QD	236 名, う ち日本人 30 名 ^{b)}	実施中
II	CLDK378A2205 脳又は軟膜に転移を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性非小 細胞肺癌患者を対象とした LDK378 の多施設共同, 非 盲検, 5 群, 第 II 相試験	ORR	セリチニブ 750 mg QD	125 名	実施中

相	試験番号/標題	主要評価項目	投与量 (日)	被験者数 (目標)	実施状況
II	CLDK378A1201 アレクチニブ治療歴のある ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした LDK378 の多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験	ORR	セリチニブ 750 mg QD	日本人 20 名	実施中

PFS (progression free survival) : 無増悪生存期間, ORR (overall response rate) : 奏効率

臨床データパッケージを除いた試験を提示した。

a) A2301 試験の登録は完了し、全体で 376 名、日本人は 12 名登録された。

b) A2301 試験の登録は完了し、全体で 231 名、日本人は 29 名登録された。

3.3.4 生物薬剤学試験

外国人健康被験者を対象に、食事の影響について検討した。セリチニブは、空腹時に比べ、低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食後で C_{max} はそれぞれ 43%及び 41%、血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (時間 0～無限大, AUC_{inf}) は 58%及び 73%増加した。また軽食後でも、C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 45%及び 54%増大した。

3.3.5 臨床薬理試験

外国第 I 相試験 (X2101 試験) で、セリチニブを、単回経口投与後、C_{max} 及び AUC は用量にほぼ比例して増加し、反復投与では 15 日ではほぼ定常状態に達すると考えられた (AUC の累積率で約 6～8 倍)。

日本人及び外国人を対象とした第 I 相試験 (X1101 及び X2101 試験) で、C_{max}, T_{max}, AUC, 消失半減期及びトラフ値に日本人と外国人で明らかな違いは認められなかった。また国際共同第 II 相試験 (A2201 及び A2203 試験) でもトラフ値を測定したが、日本人の成績は全体の成績と同様であった。さらに、母集団薬物動態解析の結果、定常状態のクリアランスに日本人と外国人で統計学的に有意な差は認められなかった。

薬物相互作用試験の結果、ケトコナゾールと併用した場合、セリチニブ 450 mg 単回投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.2 倍及び 2.9 倍増加した。また、リファンピシンと併用した場合、セリチニブ単回投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 44%及び 70%減少した。またセリチニブは、CYP3A の時間依存的な阻害作用を示し、この阻害作用を考慮した生理学的薬物動態モデルを用いた検討から、ケトコナゾール及びリファンピシン併用の影響は、セリチニブ単回投与時に比べ反復投与時で小さくなることが示唆された。

母集団薬物動態解析の結果、年齢、性別、体重、民族、肝・腎機能等の違いによる薬物動態への影響は、臨床的に問題にならないと考えられた。ただし、中等度及び高度の肝機能障害患者での成績、並びに、高度腎機能障害患者での成績は得られていない。

4 特徴及び有用性

セリチニブは、ALK 阻害剤の治療歴のある ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して抗腫瘍効果を早期に示し、その効果は長期にわたる。

- A2201 試験及び X2101 試験では、ほとんどの被験者（A2201 試験：100%，X2101 試験：約 90%）が ALK 阻害剤（主にクリゾチニブ）の投与後に病勢進行していたにもかかわらず、奏効率（ORR）は A2201 試験で 37.1%，X2101 試験（最新アップデート）で 56.4%（以下同順），奏効期間 [DOR（中央値）] は 9.2 ヶ月，8.3 ヶ月，無増悪生存期間 [PFS（中央値）] は 5.7 ヶ月，6.9 ヶ月，全生存期間 [OS（中央値）] は 14.0 ヶ月，16.7 ヶ月であった。これらは、これまでに報告されている NSCLC に対する 2 次治療としての標準化学療法（ペメトレキセド又はドセタキセル）の成績である ORR の 10%未満～20%，PFS の 2～3 ヶ月，OS の 5～8 ヶ月と比べて優れている結果であり（Fossella et al. 2000, Shepherd et al. 2000, Hanna et al. 2004, Shaw et al. 2013），その臨床的意義は高いと考えられた。また、上記のうち、特に ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する 2 次治療としての標準化学療法の成績については、ORR が 20%（95%CI：14%，26%），PFS（中央値）が 3.0 ヶ月（95%CI：2.6，4.3 ヶ月）と報告されているが（Shaw et al. 2013），A2201 試験及び X2101 試験の ORR 及び PFS（中央値）はいずれも標準化学療法での ORR 及び PFS（中央値）の 95%CI 上限を上回っており、高い有用性が示唆された。
- 早期（2 ヶ月以内）に奏効が得られた [奏効までの期間（TTR）の中央値：A2201 試験 1.8 ヶ月，X2101 試験 6.1 週]。
- X1101 試験の用量漸増パートにおいて、クリゾチニブのみによる治療歴を有する 9 名中 5 名で奏効（PR）が、アレクチニブ治療後の ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 4 名のうち 2 名で奏効（PR）が得られた。また、データカットオフ日（2017 年 12 月 1 日）以降に投与拡大パートでアレクチニブによる治療歴のある被験者 3 名が登録され、このうち 2 名で現時点までに腫瘍評価の結果が得られており、それぞれ安定（SD）及び PR であった。
- X2101 試験でアレクチニブによる治療歴のある 5 名のうち 2 名で奏効（PR）が認められた。また、予備的な結果が含まれるものの、X1101 試験全体でアレクチニブ治療歴のある被験者は 7 名登録され、このうち腫瘍評価の結果が得られている 6 名中 3 名で PR が報告された。
- 日本人に対する ORR は 45.8%（11/24），PFS（中央値）は 6.6 ヶ月であり、全体と同様であった（A2201 試験）。

セリチニブは、ALK 阻害剤未治療の ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対しても高い抗腫瘍効果を早期に示し、その効果は長期にわたる。

- ALK 阻害剤未治療の被験者に対する ORR は A2203 試験では 63.7%と統計学的に有意な結果が認められ、X2101 試験では 72.3%であった。DOR（中央値）は A2203 試験で 9.3 ヶ月，X2101 試験で 17.0 ヶ月（以下同順），PFS（中央値）は 11.1 ヶ月，18.4 ヶ月，OS（中央値）

はいずれの試験も推定できなかったが、1 年生存率は約 80%であった。A2203 試験では打ち切り数が多くデータが成熟していないものの、これまでに報告されている化学療法の治療歴を有する集団でのクリゾチニブの成績と比べて少なくとも同程度以上と考えられた。

- 早期（2 ヶ月以内）に奏効が得られた（TTR の中央値：A2203 試験 1.8 ヶ月，X2101 試験 6.1 週）。
- 日本人に対する ORR は 63.2%（12/19），PFS（中央値）は 9.2 ヶ月であり，全体と同様であった（A2203 試験）。

セリチニブの投与により，ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の脳転移に対して抗腫瘍効果が期待できる。

- ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者では特にクリゾチニブ投与後に生じる脳転移が治療上の大きな課題となっており（[Yang et al. 2012](#), [Camidge and Doebele 2012](#), [Camidge et al. 2012](#)），クリゾチニブの脳転移病変に対する奏効率は 9%との報告がある（[Zimmermann et al. 2014](#)）。セリチニブの脳転移を有する被験者に対する頭蓋内病変の奏効率（OIRR）は，A2201 試験で 35.0%（7/20），A2203 試験で 20.0%（2/10），X2101 試験の ALK 阻害剤の治療歴を有する被験者で 40.0%（4/10），ALK 阻害剤未治療の被験者で 75.0%（3/4）であり，脳転移に対してもセリチニブの抗腫瘍効果が期待できると考えられた。

5 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点

臨床試験の結果から，セリチニブを投与する際に特に注意が必要と考えられる重要な特定されたリスクとして，肝毒性，QT 間隔延長，間質性肺疾患／肺臓炎，高血糖，消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）が特定された。その他，重要な潜在的リスクとして，徐脈が特定された。なお，最新の RMP Version 3.0（2015 年 6 月 16 日改訂）では肺炎が重要な特定されたリスクとして追加された。

6 まとめ

セリチニブは，非臨床試験でクリゾチニブよりも ALK に対する活性及び選択性が高いことが示されている。さらに，クリゾチニブへの耐性獲得の一因と考えられている二次変異型 ALK に対してもクリゾチニブと比べ高い阻害活性を示していることに加え，アレクチニブへの耐性変異型 ALK に対しても阻害活性を示した。この非臨床試験におけるセリチニブの高い効果は臨床試験でも確認され，セリチニブは ALK 阻害剤の治療歴のある患者も含め，ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して高い抗腫瘍効果と良好な忍容性を示した。特に，既存の ALK 阻害剤に抵抗性となった患者では現時点で有効な治療薬は限られており，セリチニブはクリゾチニブを初めとする ALK 阻害剤に抵抗性を生じた患者に対して，新たな治療選択肢として位置づけられると考える。

国内でも公表されたセリチニブの臨床試験成績や外国での使用実績からセリチニブに対する期待が高まり、日本肺癌学会からセリチニブの早期承認を求める要望書が提出されている。これらを踏まえ、下記の内容で承認申請を行い、一刻も早く日本の患者さんにもセリチニブを提供したいと考える。

予定される効能又は効果（案）

他の ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

予定される用法及び用量（案）

通常、成人にはセリチニブとして 1 回 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与すること。なお、患者の状態により適宜減量する。

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、効能又は効果（案）及び用法及び用量（案）を以下のとおりとした。

効能又は効果（案）

クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

用法及び用量（案）

通常、成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7 参考文献

[Camidge DR, Bang, YJ, Kwak EL, et al. (2012)] Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*; 13:1011-9.

[Camidge DR and Doebele RC (2012)] Treating ALK-positive lung cancer – early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol*; 9:268-77.

[Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. (2010)] *EML4-ALK* Mutations in Lung Cancer That Confer Resistance to ALK Inhibitors. *N Engl J Med*; 363:1734-9.

[Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. (2012)] Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with *ALK* Gene Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*; 18:1472-82.

[Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. (2000)] Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol*; 18:2354–62.

[Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. (2013)] *ALK* Rearrangements Are Mutually Exclusive with Mutations in *EGFR* or *KRAS*: An Analysis of 1,683 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*; 19(15):4273-81.

[Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004)] Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol*; 22:1589-97.

[Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. (2012)] Mechanisms of Acquired Crizotinib Resistance in *ALK*-Rearranged Lung Cancers. *Sci Transl Med*; 4(120):120ra17.

[Kim HR, Shim HS, Chung JH, et al. (2012)] Distinct Clinical Features and Outcomes in Never-Smokers With Nonsmall Cell Lung Cancer Who Harbor *EGFR* or *KRAS* Mutations or *ALK* Rearrangement. *Cancer*; 118(3):729-39.

[Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. (2012)] Comparative Analyses of Overall Survival in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive and Matched Wild-Type Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. *Cancer*; 118:3579-86.

[Ou SH (2011)] Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. *Drug Des Devel Ther*; 5:471-85.

[Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. (2013)] Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet*; 382:709-19.

[Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N (2013)] Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. *Lancet*; 382:720-31.

[Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. (2009)] Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor *EML4-ALK*. *J Clin Oncol*; 27:4247-53.

[Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. (2013)] Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*; 368:2385-94.

[Shaw AT and Engelman JA (2013)] *ALK* in Lung Cancer: Past, Present, and Future. *J Clin Oncol*; 31:1105-11.

[Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. (2000)] Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*; 18:2095-103.

[Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. (2007)] Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*; 448:561-6.

[Yang P, Kulig K, Boland JM, et al. (2012)] Worse Disease-Free Survival in Never-Smokers with *ALK*+ Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*; 7(1):90-7.

[Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S (2014)] Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev*; 40:716-22.

厚生労働省 人口動態統計 (2013) 平成 25 年 (2013) 人口動態統計の概況 (Internet) Available from: < <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai13/dl/h6.pdf> > (last accessed on 26-Sep-2014)

国立がんセンターがん対策情報センター (2012) がん・統計白書 2012-データに基づくがん対策のために (篠原出版新社) (Internet) Available from: < <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html> > (last accessed on 11-Sep-2014)

日本肺癌学会バイオマーカー委員会（2011）肺がん患者における ALK 遺伝子検査の手引き
(Internet) Available from: <<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/366.pdf>> (last accessed on 17-Oct-2014)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次 2

表 一 覧 2

1 外国における使用状況等 3

2 外国の添付文書等の概要 3

表 一 覧

Table 1-1 主要国での承認状況 3

Table 2-1 米国の添付文書の概略 3

Table 2-2 EU 共通の添付文書の概略 9

1 外国における使用状況等

2015 年 11 月末現在、本剤は米国、カナダなど世界 15 カ国及び欧州で承認されている。主要国での承認状況を、Table 1-1 に示す。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	承認年月日	効能・効果
米国	2014 年 4 月 29 日	Zykadia is indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib.
カナダ	2015 年 3 月 27 日	ZYKADIA™ (ceritinib) is indicated as monotherapy for use in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive locally advanced (not amenable to curative therapy) or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or who were intolerant to crizotinib.
欧州	2015 年 5 月 6 日	Zykadia is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib.

2 外国の添付文書等の概要

米国の添付文書（2015 年 7 月）の概略を Table 2-1 に、EU 共通の添付文書（2015 年 8 月）の概略を Table 2-2 に示す。

Table 2-1 米国の添付文書の概略

1 適応と使用法

ZYKADIA は、クリゾチニブによる治療中に疾患が進行したかクリゾチニブ不耐容の未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性転移性非小細胞性肺癌（NSCLC）患者の治療に適応される。

この適応症は、奏効率と奏効期間に基づき、迅速承認制度により承認された[臨床試験（14 項）参照]。

生存または疾患関連症状の改善は確認されていない。この適応症の承認は検証試験における臨床的有用性の確認と説明を条件に継続される。

2 用法・用量

2.1 投与方法

ZYKADIA は、疾患進行または許容できない毒性を認めるまで、750 mg を 1 日 1 回、経口投与することが推奨される。ZYKADIA は空腹時に投与すること（すなわち、食事の 2 時間以内は投与しない）[臨床薬理（12.3 項）参照]。

重度の肝機能障害患者における推奨用量は決定されていない[特別な集団への投与（8.6 項）参照]。

ZYKADIA を飲み忘れた場合は、次の服用まで 12 時間以内でない限り服用すること。

服用の際に嘔吐が発現した場合は、ZYKADIA の追加の服用は行わず、次の予定された時間に服用すること。

2.2 副作用発現時の用量調節

副作用に対する ZYKADIA の用量調節の推奨基準を Table 1 に示す。

推奨用量で投与を開始した約 58%の患者が少なくとも 1 回の減量を要し、初回の減量までの期間の中央値は 7 週間だった。1 日 300 mg に不耐容の患者は ZYKADIA の投与を中止すること。

Table 1:投与の休薬、減量、中止の推奨基準

基準	ZYKADIA の投与
----	-------------

正常上限の2倍以下の総ビリルビン上昇を伴う、正常上限の5倍を超えるASTまたはALT上昇	正常上限の3倍以下に回復するまで休薬し、用量を150 mg 減量して再開する。
胆汁うっ滞または溶血を認めない正常上限の2倍を超える総ビリルビン上昇を伴う、正常上限の3倍を超えるASTまたはALT上昇	ZYKADIA を永久に中止する。
グレードを問わない薬剤関連間質性肺炎患／肺炎	ZYKADIA を永久に中止する。
少なくとも2回の別々の心電図において500 msec を超えるQTc 間隔	QTc が481 msec 以上の場合は、ベースラインまでまたは481 msec 未満に回復するまで休薬し、投与量を150 mg 減量してZYKADIA を再開する。
Torsade de pointes, 多形性心室性頻脈または重症不整脈の徴候・症状を伴うQTc 間隔延長	ZYKADIA を永久に中止する。
重度または適切な制吐剤または止瀉剤投与にもかかわらず不耐容の悪心、嘔吐または下痢	軽快するまで休薬し、投与量を150 mg 減量してZYKADIA を再開する。
最適な抗高血糖治療にもかかわらず250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合	血糖が適切にコントロールされるまで休薬し、ZYKADIA の投与量を150 mg 減量して再開する。最適な治療によっても適切に血糖コントロールに至らない場合は、ZYKADIA の投与を中止する。
生命を脅かさない症候性徐脈	無症候性徐脈となるまたは心拍数が60bpm 以上に回復するまでZYKADIA を休薬し、徐脈を起こすことが知られている薬剤を併用しているかどうか確認し、ZYKADIA の用量を調節する。
徐脈を起こすことまたは降圧を起こすことが知られている薬剤を併用している患者における、介入を要するまたは生命を脅かす臨床的に重要な徐脈	無症候性徐脈となるまたは心拍数60bpm 以上に回復するまで本剤を休薬する。併用薬剤の中止または投与量の調整を行う場合は、患者の状態を頻回に観察しながら150 mg 減量して再開する。
徐脈を起こすことまたは降圧を起こすことが知られている薬剤を併用していない患者における、生命を脅かす徐脈	ZYKADIA を永久に中止する。
基準値上限の2倍を超えるリパーゼまたはアミラーゼの上昇	ZYKADIA を休薬し、血清リパーゼ及びアミラーゼを観察する。基準値上限の1.5 倍未満まで回復後、150mg 減量して再開する。

2.3 強力なCYP3A4 阻害薬と併用するときの用量調節

ZYKADIA による治療中は、強力なCYP3A 阻害剤との併用は避けること[相互作用 (7.1 項) 及び臨床薬理 (12.3 項)]。

強力なCYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合は、ZYKADIA の投与量を150 mg の倍数に最も近くなるように約1/3 減量すること。強力なCYP3A 阻害剤を中止した後は、ZYKADIA の投与量をCYP3A 阻害剤の投与開始前の投与量に戻すこと。

3 剤型・含量

白色からオフホワイトの粉末を含む不透明の青色キャップと白色の体部からなる150 mg 硬ゼラチンカプセル。不透明の青色のキャップは”LDK 150 MG”と黒色のインクで記載されており、不透明の白色の体部は”NVR”と黒色のインクで記載されている。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 重度の持続性の消化管毒性

試験1においてZYKADIA により治療された255名の96% (14%の重症例を含む) 患者に、下痢、悪心、嘔吐または腹痛が発現した。下痢、悪心、嘔吐または腹痛により、38%の患者で投与量の調節が行われた。

観察及び適応があれば止瀉剤、制吐剤または補液標準治療を使用した管理十分に行うこと。副作用の重症度に基づき、Table1 に示すとおり、ZYKADIA を休薬し、減量した投与量で再開すること[用法・用量 (2.2 項)及び副作用(6 項)参照]。

5.2 肝毒性

ZNADIA で治療された患者に薬物性肝障害が発現した。正常値上限 (ULN) の 5 倍を超えるアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇が試験 1 で 255 名の患者の 27%に発現した。1 名 (0.4%) の患者がトランスアミナーゼの上昇及び黄疸により永久中止を要した。臨床試験において、1%未満の患者で基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンと正常値のアルカリホスファターゼを伴う、基準値上限の 3 倍を超える ALT の上昇がみられた。

臨床的に必要であれば、月 1 回、トランスアミナーゼの上昇を発症している患者ではより頻回に、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び総ビリルビンを含む肝機能検査により観察すること。副作用の重症度に基づき、Table1 に示すとおり、ZYKADIA を休薬、減量した投与量で再開、または永久に中止すること[用法・用量 (2.2 項)及び副作用(6 項)参照]。

5.3 間質性肺炎患 (ILD) /肺臓炎

ZYKADIA で治療された患者に、重度の生命を脅かすか致死的な ILD/肺臓炎が発現することがある。試験 1 において、ZYKADIA で治療された 255 名の患者の 4%に肺臓炎が報告された。試験 1 において、CTCAE グレード 3 または 4 の ILD/肺臓炎が患者の 3%に報告され、致命的な ILD/肺臓炎が 1 名 (0.4%) の患者に報告された。試験 1 で患者の 1%が ILD/肺臓炎により ZYKADIA の用量を中止した。

患者の ILD/肺臓炎を示す肺兆候を観察すること。ILD/肺臓炎の他の潜在的原因を除外し、薬剤関連 ILD/肺臓炎と診断された患者は ZYKADIA を永久に中止すること[用法・用量(2.2 項)及び副作用(6 項)参照]。

5.4 QT 間隔延長

臨床試験において、Torsade de pointes 等の心室性頻脈性不整脈もしくは突然死のリスク上昇を引き起こす可能性のある QTc 間隔延長が ZYKADIA で治療された患者に発現した。試験 1 でベースラインから 60 msec を超える QTc 間隔延長が 255 名の患者の 3%に発現した。ZYKADIA 開発プログラム全体で、50 から 750 mg の用量幅の ZYKADIA で治療された 304 名の患者のうち 1 名 (1%未満) に 500 msec を超える QTc が認められ、患者の 3%にベースラインから 60 msec を超える QTc 延長が認められた。薬物動態解析は、ZYKADIA が QTc 間隔 QTc 間隔の濃度依存的な延長を引き起こすことを示唆した。

可能な場合、先天性 QT 延長症候群の患者への ZYKADIA の使用を避けること。うっ血性心不全、徐脈性不整脈、電解質異常または、QTc 間隔を延長することが知られている薬剤を服用中の患者には、心電図 (ECG) 及び電解質による定期的観察を行うこと。少なくとも 2 回の別々の心電図において QTc 間隔が 500 msec を超えた患者は、QTc 間隔が 481 msec 未満になるか、QTc 間隔が 481 msec 以上の場合はベースラインまで回復するまで ZYKADIA を休薬し、Table1 に示すとおり、ZYKADIA を減量した投与量で再開すること。Torsade de pointes、多形性心室性頻脈または重症不整脈の徴候・症状を伴う QTc 間隔延長を発症した患者は永久に ZYKADIA を中止すること[用法・用量(2.2 項)及び臨床薬理(12.2 項)参照]。

5.5 高血糖

ZYKADIA を投与された患者に高血糖が発現することがある。試験 1 で、255 名の患者の 13%に臨床検査値に基づく CTCAE グレード 3-4 の高血糖が発現した。糖尿病または耐糖能異常の患者で 6 倍、コルチコステロイドを服用している患者で 2 倍のリスク上昇があった。

臨床的に必要であれば、ZYKADIA の治療開始前及び開始後定期的に空腹時血清グルコース値を観察すること。適応があれば、抗高血糖治療を開始するか、最適化すること。副作用の重症度に基づき、Table1 に示すとおり、ZYKADIA を高血糖が適切にコントロールされるまで休薬し、減量した投与量で再開すること。最適な医学的管理で適切な高血糖のコントロールに至らない場合は、ZYKADIA を永久に中止すること[用法・用量 (2.2 項)及び副作用(6 項)参照]。

5.6 徐脈

ZYKADIA を投与された患者に徐脈が起こることがある。試験 1 で、1 分に 50 拍未満の心拍数と定義された洞徐脈が、255 名の患者の 1%に新たな所見として認められた。徐脈は試験 1 の患者の 3%で副作用として報告された。

可能な限り、徐脈を引き起こすことが知られている他の薬剤 (たとえば、ベータ受容体遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、クロニジン及びジゴキシン) と ZYKADIA の併用を避けること。定期的に心拍数と血圧を観察すること。生命を脅かさない症候性徐脈の場合は、無症候性徐脈となるまたは心拍数が 60bpm 以上に回復するまで ZYKADIA を休薬し、徐脈を起こすことが知られている薬剤を併用しているかどうかを確認し、

ZYKADIA の用量を調節すること。寄与している薬剤が特定されない場合の生命を脅かす徐脈では、ZYKADIA を永久に中止するが、徐脈を起こすことまたは降圧を起こすことが知られている薬剤が関連している場合は、無症候性徐脈となるまたは心拍数が 60bpm 以上に回復するまで ZYKADIA を休薬し、併用薬剤の中止または投与量の調整を行う場合は、頻回に観察しながら、無症候性徐脈となるまたは心拍数が 60bpm 以上に回復し次第、Table 1 に示す、ZYKADIA を減量した投与量で再開すること [用法・用量 (2.2 項) 及び副作用 (6 項) 参照]。

5.7 肺炎

死亡 1 例を含む肺炎が臨床試験において ZYKADIA で治療された患者の 1%未満で報告されている。

CTCAE グレード 3-4 のリパーゼ及び／またはアミラーゼ上昇が試験 1 において ZYKADIA の投与を受けた 15% の患者でみられた。

臨床的に必要であれば ZYKADIA の治療開始前及び開始後定期的にリパーゼ及びアミラーゼを観察すること。

臨床検査値異常の重症度に基づき、ZYKADIA を休薬し、Table 1 に示す通り、減量した投与量で再開すること [用法・用量 (2.2 項) 及び副作用 (6 項) 参照]。

5.8 胚毒性

その作用機序に基づく、ZYKADIA は妊娠中の女性に投与したとき、胎児に害を及ぼす可能性がある。動物試験で、ラット及びウサギ器管形成期における、ヒトの推奨用量の 1 日 750 mg 以下の母体血漿曝露となるセリチニブの投与は、ラット、ウサギの骨格異常の増加を引き起こした。生殖能のある女性には、胎児への潜在的危険性を知らせること [特別な集団への投与 (8.1 項) 参照]。生殖能のある女性には、ZYKADIA の治療中及び、治療終了後の少なくとも 2 週間は有効な避妊法を使用するように進めること [特別な集団への投与 (8.7 項) 参照]。

6 副作用

以下の副作用は、添付文書中の他の項で詳細が論じられている。：

- 重傷または持続性の消化管毒性 [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]
- 肝毒性 [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]
- 間質性肺疾患／肺臓炎 [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]
- QT 間隔延長 [警告及び使用上の注意 (5.4 項) 及び臨床薬理 (12.2 項) 参照]
- 高血糖 [警告及び使用上の注意 (5.5 項) 参照]
- 徐脈 [警告及び使用上の注意 (5.6 項) 及び臨床薬理 (12.2 項) 参照]
- 肺炎 [警告及び使用上の注意 (5.7 項) 参照]

6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験は広くさまざまな条件の下で実施されており、薬剤の臨床試験で観察される副作用発現率はもう一つの薬剤の臨床試験の発現率と直接比較することはできず、実際に観察される発現率を反映しないかもしれない。

ZYKADIA の安全性評価は、試験 1 の 255 人の ALK 陽性の患者 (246 人の NSCLC 患者及び 1 日 750 mg で ZYKADIA の投与を受けた 9 人の他の癌患者) に基づいている。

ZYKADIA の曝露期間の中央値は、6 ヶ月であった。試験対象集団の特性は、年齢の中央値が 53 歳、65 歳未満 (84%)、女性 (53%)、白人 (63%)、アジア人 (34%)、NSCLC 腺癌組織像 (90%)、非喫煙者または喫煙経験者 (97%)、ECOG PS 0 または 1 (89%)、脳転移 (49%)、及び 2 つまたはそれ以上の前治療の数 (67%) であった。

ZYKADIA により治療された患者の 59%で副作用により投与量を減量した。投与量減少または休薬につながり、少なくとも 10%の患者に報告され、最も多かった副作用は以下のとおりだった：ALT 上昇 (29%) 悪心 (20%)、AST 上昇 (16%)、下痢 (16%)、及び嘔吐 (16%)。試験 1 の患者の 2%以上に報告された重篤な副作用は、痙攣、肺炎、ILD／肺臓炎、呼吸困難、脱水、高血糖及び悪心だった。ZYKADIA により治療された患者の 5%で発現した致死的な副作用は以下のとおりだった：肺炎 (4 名)、呼吸不全、ILD／肺臓炎、気胸、胃出血、全身健康状態低下、肺結核、心タンポナーデ、及び敗血症 (各 1 名)。ZYKADIA により治療された患者の 10%で副作用により投与を中止した。試験 1 において 1%以上の患者で投与中止につながった、最も多かった副作用は、肺炎、ILD／肺臓炎、食欲減退であった。

Tables 2 及び 3 に ZYKADIA の治療を受けた患者でよくみられた副作用及び臨床検査値異常をまとめる。

Table 2: 試験 1 において ZYKADIA で治療された ALK 陽性患者の副作用 (NCI CTCAE*全グレードで 10%を超えるまたはグレード 3-4 で 2%以上)

	ZYKADIA N=255
--	---------------

	全グレード	グレード 3-4
	%	%
胃腸障害		
下痢	86	6
悪心	80	4
嘔吐	60	4
腹痛 ^a	54	2
便秘	29	0
食道障害 ^b	16	1
全身障害および投与局所様態		
疲労 ^c	52	5
代謝および栄養障害		
食欲減退	34	1
皮膚および皮下組織障害		
発疹 ^d	16	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
間質性肺疾患／肺臓炎	4	3
*米国立癌研究所有害事象共通用語規準（version 4.03）		
^a 腹痛（腹痛，上腹部痛，腹部不快感，心窩部不快感）		
^b 食道障害（消化不良，胃食道逆流性疾患，嚥下障害）		
^c 疲労(疲労，無力)		
^d 発疹(発疹，紅斑丘疹型発疹，ざ瘡様皮膚炎)		

さらに，ZYKADIA の治療を受けた患者の 2%以上に発現した臨床的に重要な副作用は，神経障害（17%；知覚異常，筋力低下，歩行障害，末梢性神経障害，感覚鈍麻，末梢性感覚神経障害，異常感覚，神経痛，末梢性運動神経障害，筋緊張低下または多発性神経障害からなる），視覚障害（9%；視力障害，霧視，光視症，調節異常，老視または視力低下からなる），QT 間隔延長（4%）及び徐脈（3%）であった。

Table 3: 試験 1 において ZYKADIA で治療された ALK 陽性患者で 10%（NCI CTCAE 全グレード）を超えて発現した重要な臨床検査値異常

	ZYKADIA N=255	
	全グレード	グレード 3-4
	%	%
ヘモグロビン減少	84	5
アラニン・トランスアミナーゼ（ALT）上昇	80	27
アスパラギン酸・トランスアミナーゼ（AST）上昇	75	13
クレアチニン上昇	58	2
血糖上昇	49	13
リン酸低下	36	7
リパーゼ増加	28	10
総ビリルビン上昇	15	1

7 薬物相互作用

7.1 他剤のセリチニブへの影響

セリチニブは主に CYP3A4 によって代謝され，P-糖蛋白（P-gp）の基質である。

強力な CYP3A 阻害剤

ケトコナゾール（強力な CYP3A4/P-gp 阻害剤）はセリチニブの全身曝露量を増加させる[臨床薬理(12.3 項)参照]。ZYKADIA による治療中は、強力な CYP3A 阻害剤との併用を避けること。特定の抗ウイルス剤（たとえば、リトナビル）、マクロライド系抗生物質（たとえば、テリスロマイシン）、抗真菌薬（たとえば、ケトコナゾール）及びネファゾドンを含む、強力な CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合は、ZYKADIA の投与量を 150 mg の倍数に最も近くなるように約 1/3 減量すること。強力な CYP3A 阻害剤を中止した後は、ZYKADIA の投与量を CYP3A 阻害剤の投与開始前の投与量に戻すこと。

CYP3A を阻害することがあるので、グレープフルーツ及びグレープフルーツジュースを摂取しないこと。

強力な CYP3A 誘導剤

リファンピシン（強力な CYP3A4/P-gp 誘導剤）はセリチニブの全身曝露量を低下させる臨床薬理(12.3 項)参照]。ZYKADIA による治療中は、強力な CYP3A 誘導剤（たとえば、カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン及びセント・ジョーンズ・ワート）との併用を避けること。

7.2 セリチニブの他剤への影響

セリチニブは臨床濃度で CYP3A 及び CYP2C9 を阻害することがある[臨床薬理(12.3 項)参照]。ZYKADIA による治療中は、治療係数が低いことが知られている CYP3A 及び CYP2C9 の基質や、主に CYP3A 及び CYP2C9 により代謝される基質との併用を避けること。併用が避けられない場合は、治療係数が低いことが知られている CYP3A の基質（たとえば、アルフェンタニル、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス、タクロリムス）及び治療係数が低いことが知られている CYP2C9 の基質（たとえば、フェニトイン、ワルファリン）の投与量の減量を検討すること。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

妊婦カテゴリーD

リスクの概要

その作用機序に基づくと、妊婦に ZYKADIA を投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。動物試験で、ラット及びウサギ器官形成期における、ヒトの推奨用量の 1 日 750 mg 以下の母体血漿曝露となるセリチニブの投与は、ラット、ウサギの骨格異常の増加を引き起こした。妊娠中に使用する場合、または、患者が薬剤使用中に妊娠した場合は、患者に胎児への潜在的危険性を知らせること。

動物データ

妊娠したラットの器官形成期 1 日投与量のセリチニブを投与した、胚・胎児発生に関する試験において、50 mg/kg/日の低さの（推奨用量のヒト曝露量の 0.5 倍より少ない）用量で、用量依存性の骨格異常が認められた。所見には骨化の遅延と骨格変異が含まれていた。

期間形成期にセリチニブを連日投与した妊娠したウサギで、2 mg/kg/日以上（推奨用量の AUC でヒト曝露量の約 0.015 倍）の用量で、用量依存性の不完全骨化を含む骨格異常が認められた。

胆嚢の欠損または位置異常及び食道後方の鎖骨下動脈を含む内臓奇形の低い発生率が、10 mg/kg/日以上（推奨用量の AUC でヒト曝露量の約 0.13 倍）の用量で認められた。母胎毒性と流産は 35 mg/kg 以上の用量でウサギに発現した。さらに、胎児致死作用は 50 mg/kg の量でウサギでみられた。

8.3 授乳婦

セリチニブまたはその代謝物が母乳に移行するかは不明である。多くの薬剤が母乳に移行すること、セリチニブが授乳中の乳児に重篤な副作用を起こす可能性があることから、母親に授乳を中止するよう勧めること。

8.4 小児への投与

ZYKADIA の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者における使用

ZYKADIA の臨床試験には 65 歳以上の患者について、彼らがより若い患者と異なる反応を示すか決定するだけの、十分な患者数が含まなかった。試験 1 で推奨用量の ZYKADIA を服用した 255 名の患者のうち、40 名（16%）が 65 歳以上であった。

8.6 肝機能障害

セリチニブは主に肝臓を通して排泄されるため、肝障害患者では、曝露量が増加する恐れがある。ポピュレーション PK 解析に基づくと、軽度の肝障害（ULN 以下の総ビリルビンで AST が ULN を超える、または AST にかか

ならず 1 から 1.5 倍を超える総ビリルビン) の患者における、用量調節は推奨されない[臨床薬理(12.3 項)参照]。中等度から重度の肝障害患者における推奨用量は決定されていない。

8.7 女性及び男性生殖能

避妊

その作用機序に基づく、妊婦に ZYKADIA を投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある[特別な集団への投与(8.1 項)参照]。生殖能のある女性には、ZYKADIA の治療中及び、治療終了後の少なくとも 2 週間は有効な避妊法を使用するように勧めること。

Table 2-2 EU 共通の添付文書の概略

▼ 本薬剤は更なる観察を受ける。これは新たな安全性情報の迅速な特定を許容する。医療従事者は関連が疑われるいかなる副作用を報告することが求められている。4.8 項の副作用の報告方法を参照。

1. 販売名

Zykadia 150 mg 硬カプセル

2. 成分・分量

各硬カプセルに 150 mg のセリチニブを含む。

添加物の全リストは 6.1 項参照。

3. 剤形

硬カプセル

白色からオフホワイトの粉末を含む不透明の白色の体部と不透明の青色キャップからなるカプセルで、キャップに”LDK 150 MG”, 体部に”NVR”と記載されている。

4. 臨床事項

4.1 効能・効果

Zykadia は、クリゾチニブによる前治療を受けた未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 陽性進行非小細胞性肺癌 (NSCLC) の成人患者の治療に適応される。

4.2 用法・用量

Zykadia による治療は、抗癌剤の使用に精通した医師により開始及び管理されなければならない。

ALK 検査

ALK 陽性患者の選択には正確でバリデートされた ALK 検査が必要である (5.1 項参照)。

ALK 陽性非小細胞肺癌の状態は Zykadia による治療を開始する前に確認しなければならない。ALK 陽性非小細胞肺癌の評価は、使用されている特定の技術に熟練した検査施設で示されなければならない。

薬量学

Zykadia の推奨用量は毎日同じ時刻に 1 日 1 回 750 mg を経口投与することである。

最大の推奨用量は 1 日 750 mg である。治療は臨床的有用性が認められる限り継続しなければならない。

飲み忘れた場合は、次の投与まで 12 時間以内でなければ、患者はその分を服用しなければならない。

1 日 300 mg に不耐容の患者は Zykadia を中止しなければならない。

副作用による用量調節

個々の安全性及び耐受性に基づき、Zykadia の一時的な休薬及び／または減量を必要なことがある。いかなる副作用（ADR）により減量が求められる場合でも、1 日 150 mg の漸減により達成されなければならない。ADR の早期特定と標準支持療法による管理を検討すること。

推奨用量である 750 mg で治療を開始した患者の約 54%で、初回の用量調節までの中央値の約 7 週間で、副作用により少なくとも 1 回の用量調節を必要とした。

選択された ADR の管理における Zykadia の休薬、減量または中止の推奨基準を Table 1 に要約する。

Table 3 推奨される Zykadia の投与量調節及び副作用の管理

基準	Zykadia の投与
正常上限（ULN）の 2 倍以下の総ビリルビン上昇を伴う、正常上限の 5 倍を超えるアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇	ベースラインまたは、ULN の 3 倍以下に回復するまで Zykadia を休薬し、1 つ漸減した用量で再開する。
（胆汁うっ滞または溶血を認めない）ULN の 2 倍を超える総ビリルビン上昇を伴う、ULN の 3 倍を超える AST または ALT 上昇	Zykadia を永久に中止する。
グレードを問わない薬剤関連肺臓炎	Zykadia を永久に中止する。
少なくとも 2 回の別々の心電図（ECG）において 500 msec を超える心拍数で補正された QT（QTc）	ベースラインまでまたは 480 msec 以下に回復するまで Zykadia を休薬し、検査を行い、必要があれば電解質を補正する。その後、1 つ漸減した用量で再開する。
Torsade de pointes、多形性心室性頻脈または重症不整脈の徴候・症状を伴う 500 msec を超える QTc、または 60 msec を超えるベースラインからの延長	Zykadia を永久に中止する。

徐脈 ^a （症候性、重度の可能性があり、臨床的重要で、医療介入が示される）	無症候性徐脈（グレード1以下）となるまたは心拍数が60bpm以上に回復するまで Zykadia を休薬する。 降圧薬や徐脈を起こすことが知られている薬剤を併用しているかどうか確認する。 寄与している併用薬剤が特定され、中止または投与量の調整を行う場合は、無症候性徐脈となるまたは心拍数が60bpm以上に回復するのを待って、Zykadia を休薬前の投与量で再開する。 寄与している併用薬剤が特定されない、または寄与している併用薬剤が中止または用量調整されない場合は、無症候性徐脈となるまたは心拍数が60bpm以上に回復するのを待って、Zykadia を1つ漸減した用量で再開する。
徐脈 ^a （生命を脅かす結果、緊急介入が示される）	寄与している併用薬剤が特定されない場合は、Zykadia を永久に中止する。 寄与している併用薬剤が特定され、中止または投与量の調整を行う場合は、無症候性徐脈となるまたは心拍数が60bpm以上に回復するのを待って、患者の状態を頻回に観察 ^b しながら、Zykadia を2つ漸減した用量で再開する。
重度（グレード3）または適切な制吐剤または止瀉剤投与にもかかわらず不耐容の悪心、嘔吐または下痢	軽快するまで Zykadia を休薬し、1つ漸減した用量で再開する。
最適な抗高血糖治療にもかかわらず250 mg/dLを超える高血糖が持続する場合	血糖が適切にコントロールされるまで Zykadia を休薬し、Zykadia を1つ漸減した用量で再開する。 最適な治療によっても適切に血糖コントロールに至らない場合は、Zykadia をの投与を永久に中止する。
グレード3以上のリパーゼ又はアミラーゼ上昇	グレード1以下に軽快するまで Zykadia を休薬し、1つ漸減した用量で再開する。
^a 60bpmを下回る心拍数 ^b 事象が再発した際は永久に中止する	

Zykadia による治療中は、強力な CYP3A 阻害剤との併用は避けること（4.5 項参照）。強力な CYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合は、Zykadia の投与量を150 mgの倍数に最も近くなるように約1/3（臨床的に検証されていない）減量すること。患者の安全性を慎重に観察すること。

強力な CYP3A 阻害剤の長期併用が必要、かつ患者減量された用量に十分耐容である場合、治療が不十分となる可能性を避けるために、安全性を慎重に観察しながら、投与量を再び増量してもよい。

強力な CYP3A 阻害剤を中止した後は、Zykadia の投与量を CYP3A 阻害剤の投与開始前の投与量に戻すこと。

特別な集団

腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。しかしながら、利用可能なデータに基づくと、セリチニブの腎臓を通した排泄はわずかである。したがって、軽度から中等度の腎機能障害患者への用量調整は必要ない。セリチニブの投与経験が無いため、重度の腎機能障害患者へは注意して使用すること（5.2 項参照）。

肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。利用できるデータに基づくと、セリチニブは主に肝臓を通して排泄される。軽度の肝機能障害患者への用量調整は必要ない。中等度から重度の肝機能障害患者へのセリチニブの投与は推奨されない（5.2 項参照）。

高齢者（65 歳以上）

65 歳以上の患者の安全性及び有効性の限られたデータは、高齢者への用量調整を支持しない（5.2 項参照）。85 歳を超える患者の利用できるデータは無い。

小児集団

18 歳以下の小児におけるセリチニブの安全性及び有効性は確立されていない。利用できるデータがない。

投与方法

Zykadia は経口で使用する。カプセルは毎日同じ時間に 1 日 1 回経口投与すること。かみ砕いたり、粉砕せずに、水でそのまま服用すること。カプセルは空腹時に服用し、少なくとも服用前後 2 時間は、食物を摂取しないこと（5.2 項参照）。

4.3 禁忌

有効成分または 6.1 項に羅列する添加物いずれかへの過敏症

4.4 警告及び使用上の注意

肝毒性

肝毒性は、臨床試験でセリチニブの投与を受けた患者の 1%未満に発現した。グレード 3 または 4 への ALT 上昇が患者の 25%にみられた。大多数の症例は、投与の休薬及び／または減量により管理可能であった。ほとんどの事象で、治療の中止は必要なかった。

治療開始前、治療開始後 1 ヶ月間は 2 週毎、その後は毎月の肝臓の臨床検査（ALT、AST 及び総ビリルビンを含む）により患者を観察すること。トランスアミナーゼの上昇を来した患者では、臨床的に必要であれば、肝トランスアミナーゼ及び総ビリルビンのより頻回な観察を行うこと（4.2 項及び 4.8 項参照）。中等度から重度の肝機能障害患者へのセリチニブの投与は推奨されない（4.2 項及び 4.8 項参照）。

間質性肺疾患／肺臓炎

臨床試験においてセリチニブで治療された患者に、重度で、生命を脅かすか致死的な間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎が発現した。ほとんどの症例が休薬により軽快または回復した。

患者の肺臓炎を示す胚症候を観察すること。肺臓炎の他の潜在的原因を除外し、薬剤関連肺臓炎と診断された患者は Zykadia を永久に中止すること（4.2 項及び 4.8 項参照）。

QT 間隔延長

臨床試験においてセリチニブで治療された患者に、心室頻脈（たとえば、torsade de pointes）または突然死のリスク上昇を引き起こす可能性がある QTc 延長がみられた（4.8 項及び 5.2 項参照）。

先天性 QT 延長症候群の患者への Zykadia の使用を避けること。既存の徐脈（心拍数 60bpm 未満）がある患者、QTc 延長の病歴または素因のある患者、抗不整脈薬または QT 間隔を延長することが知られている薬剤を服用中の患者、及び関連した既存の心臓病及び／または電解質平衡異常のある患者では、治療開始前にセリチニブのベネフィットと潜在的风险を検討すること。これらの患者では、ECG 及び電解質（たとえば、カリウム）の定期的観察が推奨される。嘔吐、下痢、脱水、または腎機能障害が生じた場合、臨床的に必要であれば、電解質の補正を行うこと。500 msec を超える QTc、または 60 msec を超えるベースラインからの延長及び Torsade de pointes 多形性心室性頻脈、または重症不整脈の徴候・症状を発症した患者は永久に Zykadia を中止すること。少なくとも 2 回の別々の ECG において QTc 間隔が 500 msec を超えた患者は、QTc 間隔がベースラインまたは QTc が 480 msec 以下に回復するまで Zykadia を休薬し、Table1 に示すとおり、1 つ漸減した用量で再開すること（4.2 項、4.8 項及び 5.2 項参照）。

徐脈

臨床試験においてセリチニブで治療された 525 名の患者のうち、10 名（1.9%）に徐脈（心拍数 60bpm 未満）の無症候性例がみられた。

可能な限り、徐脈を引き起こすことが知られている他の薬剤（たとえば、ベータ受容体遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、クロニジン及びジゴキシン）と Zykadia の併用を避けること。定期的に心拍数と血圧を観察すること。生命を脅かさない症候性徐脈の場合は、無症候性徐脈となるまたは心拍数が 60bpm 以上に回復するまで Zykadia を休薬し、徐脈を起こすことが知られている薬剤を併用しているかどうか確認し、必要に応じて Zykadia の用量を調節すること。寄与している薬剤が特定されない場合の生命を脅かす徐脈では、ZYKADIA を永久に中止するが、徐脈を起こすことまたは降圧を起こすことが知られている薬剤が関連している場合は、無症候性徐脈となるまたは心拍数が 60bpm 以上に回復するまで Zykadia を休薬すること。併用薬剤の中止または投与量の調整を行う場合は、頻回に観察しながら、無症候性徐脈となるまたは心拍数が 60bpm 以上に回復し次第、Table1 に示す、Zykadia を 2 つ漸減した投与量で再開すること（4.2 項及び 4.8 項参照）。

消化管毒性

セリチニブの臨床試験で、下痢、悪心及び嘔吐が非常に多く報告された；グレード 3-4 の下痢、悪心または嘔吐が患者の 12.2%に報告された。

患者の観察及び適応があれば止瀉剤、制吐剤または補液標準治療を使用した管理十分に行うこと。必要に応じ、休薬及び減量すること（4.2 項及び 4.8 項参照）。治療中に嘔吐が発現した場合は、追加量を服用せずに、次の投与予定を継続すること。

高血糖

臨床試験においてセリチニブで治療された患者の 10%未満に高血糖（全グレード）が報告された；グレード 3-4 の高血糖は患者の 5%に報告された。糖尿病の患者及び／またはコルチコステロイドを服用している患者リスクが高かった。

臨床的に必要であれば、Zykadia 治療開始前及び、それ以降は定期的に空腹時血漿グルコースを観察すること。適応があれば、高血糖治療薬を開始するか、最適化すること（4.2 項及び 4.8 項参照）。

リパーゼ及び／またはアミラーゼ上昇

臨床試験においてセリチニブで治療された患者にリパーゼ及び／またはアミラーゼの上昇がみられた。臨床的に必要であれば、治療開始前、その後は定期的にリパーゼ及びアミラーゼ上昇を観察すること（4.2 項及び 4.8 項参照）。セリチニブで治療された患者で膵炎が報告されている（4.8 項参照）。

4.5 相互作用

血漿中セリチニブ濃度を上昇させるおそれがある薬剤

健康被験者において、450 mg のセリチニブの単回投与と、強力な CYP3A/P-gp 阻害剤であるケトコナゾール（1 日 2 回 200 mg を 14 日間）を併用したとき、セリチニブを単独投与したときと比較し、セリチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ 2.9 倍及び 1.2 倍上昇した。ケトコナゾールの 1 日 2 回 200 mg を 14 日間併用後の、セリチニブの減量された投与量の定常状態の AUC は、単独投与されたセリチニブの定常状態の AUC と類似しているとシミュレーションにより予測された。強力な CYP3A4 阻害剤（リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール及びネファゾドンを含むがこれに限らない）との併用が避けられない場合は、セリチニブの投与量を 150 mg の倍数に最も近くなるように約 1/3 減量すること。強力な CYP3A 阻害剤を中止した後は、セリチニブの投与量を CYP3A 阻害剤の投与開始前の投与量に戻すこと。

In vitro のデータに基づくと、セリチニブは排出トランスポーターP-糖蛋白（P-gp）の基質である。セリチニブと P-gp を阻害する薬剤と投与する場合、セリチニブ濃度が上昇する恐れがある。P-gp 阻害剤との併用には注意し、副作用を慎重に観察すること。

血漿中セリチニブ濃度を低下させるおそれがある薬剤

健康被験者において、750 mg のセリチニブの単回投与と、強力な CYP3A/P-gp 誘導剤であるリファンピシン（1 日 600 mg を 14 日間）を併用したとき、セリチニブを単独投与したときと比較し、セリチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ 70% 及び 44% 減少した。セリチニブと強力な CYP3A/P-gp 誘導剤を併用は、セリチニブの血漿中濃度を低下させる。強力な CYP3A 誘導剤との併用は避けること；CYP3A 誘導剤には、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン及びセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）を含むがこれに限らない。P-gp 誘導剤阻害剤との併用には注意し、副作用を慎重に観察すること。セリチニブは pH 依存的な溶解度を示し、*in vitro* において、pH 上昇により、溶けにくくなるため、胃酸を抑える薬剤（たとえば、プロトンポンプインヒビター、H2 受容体拮抗薬、制酸剤）は、セリチニブの溶解度を変化させ、バイオアベイラビリティを低下する恐れがある。胃酸を抑える薬剤のセリチニブのバイオアベイラビリティへの影響を評価する試験は実施されていない。

血漿中濃度がセリチニブの影響を受けるおそれがある薬剤

In vitro のデータに基づくと、セリチニブは CYP3A の基質のミダゾラム及び CYP2C9 の基質のジクロフェナクの代謝を競合的に阻害する。CYP3A の時間依存的な阻害もみられた。セリチニブの推奨臨床用量である 750 mg/日の定常状態の C_{max} 値が CYP3A 及び CYP2C9 の K_i 値を超える恐れがある。これは、セリチニブは臨床的に関連する濃度で、これらの酵素で代謝される他の薬剤のクリアランスを阻害する可能性があることを示唆している。主に CYP3A4 及び CYP2C9 により代謝される薬剤との併用には投与量の減量が必要なことがある。治療域の狭いことが知られている CYP3A の基質（たとえば、アステミゾール、シサプリド、シクロスポリン、エルゴタミン、フェンタニル、ピモジド、キニジン、タクロリムス、アルフェンタニル及びシロリムス）及び治療域の狭いことが知られている CYP2C9 の基質（たとえば、フェニトイン及びワルファリン）とセリチニブとの併用は避けること。

In vitro のデータに基づくと、セリチニブは臨床的に関連する濃度で CYP2A6 及び CYP2E1 も阻害する。そのため、セリチニブは、主にこれらの酵素で代謝される薬剤との併用により、血漿濃度が上昇する恐れがある。CYP2A6 及び CYP2E1 の基質との併用には注意し、副作用を慎重に観察すること。

他の PXR により制御される CYP3A4 以外の酵素誘導のリスクは、完全には除外されていない。併用される経口避妊薬の効果が減弱する恐れがある。

トランスポーターの基質である薬剤

In vitro のデータに基づくと、セリチニブは臨床的に関連する濃度で、管腔側への排出トランスポーターの MRP2、肝臓の取込みトランスポーターの OATP1B1 または OATP1B3、腎での有機アニオン取込みトランスポーターの OAT1 及び OAT3、または有機カチオン取込みトランスポーター OCT1 または OCT2 を阻害しない。そのため、これらのトランスポーターの基質のセリチニブを介した阻害の結果としての臨床薬物相互作用が起こる可能性は低い。*In vitro* のデータに基づくと、セリチニブは、臨床的に関連する濃度で消化管の P-gp 及び BCRP 阻害すると予測される。そのため、セリチニブこれらの蛋白に輸送される薬剤の血漿濃度を上昇させる恐れがある。BCRP の基質（たとえば、ロスバスタチン、トポテカン、スルファサラジン）及び P-gp の基質（ジゴキシン、ダビガトラン、コルヒチン、プラバスタチン）との併用には注意し、副作用を慎重に観察すること。

薬力学的相互作用

臨床試験で、QT 延長がセリチニブでみられた。そのため、クラス I（たとえば、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド）、クラス III（アミオダロン、ソタロール、ドフェチライド、イブチリド）の抗不整脈薬またはアステミゾール、ドンペリドン、ドロペリドール、クロロキン、ハロファントリン、クラリスロマイシン、ハロペリドール、メタドン、シサプリド及びモキシフロキサシンのような QT 延長を引き起こす恐れがある薬剤を服用中の患者を含め、QT 間隔延長の患者または発症の恐れがある患者には、注意してセリチニブを使用すること。これらの薬剤との併用する際は、QT 間隔を観察すること（4.2 項及び 4.4 項参照）。

食品との相互作用

食事中の脂肪含量により、食物の存在下で、セリチニブのバイオアベイラビリティが上昇する（5.2 項参照）。セリチニブは空腹時に服用すること。服用の少なくとも前後 2 時間は、食物を摂取しないこと。

グレープフルーツ及びグレープフルーツジュースが腸壁の CYP3A を阻害し、セリチニブのバイオアベイラビリティを上昇させる恐れがあるので、これらの摂取を避けるよう指導すること。

4.6 受胎能、妊娠、授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性に対し、Zykadia 服用中及び治療中止後 3 ヶ月までは、極めて有効な避妊法を使用するよう通知すること（5.4 項参照）。

妊娠

妊娠中の女性へセリチニブを使用したデータはないか限られている。

動物試験は、生殖毒性について不十分である（5.3 項参照）。

患者の病態がセリチニブの治療を必要としない限り、Zykadia は妊娠中に使用しないこと。

授乳

セリチニブ／代謝物が母乳に排出されるかは不明である。新生児／乳児へのリスクは除外できない。

子供への授乳及び女性患者への治療のベネフィットを考慮し、授乳を中止するか、または、Zykadia による治療

を中止するか決定すること（5.3 項参照）。

受胎能

Zykadia が男性及び女性患者の不妊を起こす可能性は不明である（5.3 項参照）。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

Zykadia は運転または機械操作にわずかに影響する。患者に疲労または視覚障害が起こる恐れがあるので、治療中の運転または機械操作の際は、注意すること。

4.8 有害事象

安全性プロファイルの要約

以下に述べるデータは 4 つのオープンラベル、単群、臨床試験で 750 mg の Zykadia で治療された ALK に遺伝的異常が認められる腫瘍患者 525 名（ALK 陽性非小細胞肺癌患者 515 名及び非小細胞肺癌以外の患者 10 名）を反映している。

Zykadia への曝露期間の中央値は 33.0 週間（範囲：0.3 から 106.1 週間）であった。

10%以上の発現率の副作用は、下痢、吐き気、嘔吐、疲労、肝臓検査異常、腹痛、食欲減退、便秘、発疹、血中クレアチニン上昇、食道障害及び貧血であった。

5%以上の発現率のグレード 3-4 の副作用は、肝臓検査異常、疲労、下痢、悪心及び高血糖であった。

副作用一覧表

Table2 は 4 つの臨床試験で開始用量 750 mg の Zykadia で治療された患者の副作用の頻度カテゴリーを示している。

副作用は MedDRA 器官別大分類に従って記載されている。各器官別大分類内で、最も頻度が高い副作用が最初になるよう、頻度によって順位化されている。さらに、以下の規則（CIOMS III）を使用した頻度カテゴリーを、各副作用に付与した。非常にみられる（ $\geq 1/10$ ）；みられる（ $\geq 1/100$ から $< 1/10$ ）；まれな（ $\geq 1/1,000$ から $< 1/100$ ）；珍しい（ $\geq 1/10,000$ から $< 1/1,000$ ）；非常に珍しい（ $< 1/10,000$ ）；不明（利用可能なデータからは推定できない）

Table 2 750 mg の Zykadia で治療された患者の副作用

器官別大分類 基本語	Zykadia N=525 %	頻度カテゴリー
血液およびリンパ系障害		
貧血	11.4	非常にみられる
代謝および栄養障害		
食欲減退	41.1	非常にみられる
高血糖	7.8	みられる
低リン血症	5.3	みられる

眼障害		
視覚障害 ^a	7.4	みられる
心臓障害		
心膜炎 ^b	5.9	みられる
徐脈 ^c	1.9	みられる
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺臓炎 ^d	3.2	みられる
胃腸障害		
下痢	83.8	非常にみられる
悪心	79.8	非常にみられる
嘔吐	62.9	非常にみられる
腹痛 ^e	48.2	非常にみられる
便秘	25.1	非常にみられる
食道障害 ^f	15.0	非常にみられる
膵炎	0.4	まれな
肝胆道系障害		
肝機能検査異常 ^g	2.1	みられる
肝毒性 ^h	0.6	まれな
皮膚および皮下組織障害		
発疹 ⁱ	19.0	非常にみられる
腎及び尿路障害		
腎不全 ^j	2.1	みられる
腎機能障害 ^k	1.3	みられる
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労 ^l	50.5	非常にみられる
臨床検査		
肝臓検査値異常 ^m	50.5	非常にみられる
血中クレアチニン増加	17.7	非常にみられる
心電図 QT 延長	6.5	みられる
リパーゼ増加	4.6	みられる
アミラーゼ増加	4.6	みられる
グループ化された用語内の報告例を含む：		
^a 視覚障害（視力障害、霧視、光視症、飛蚊症、視力低下、視力調節障害、老視）		
^b 心膜炎（心嚢液貯留、心膜炎）		
^c 徐脈（徐脈、洞性徐脈）		
^d 肺臓炎（間質性肺疾患、肺臓炎）		
^e 腹痛（腹痛、上腹部痛、腹部不快感、心窩部不快感）		
^f 食道障害（消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害）		
^g 肝機能検査異常（肝機能異常、高ビリルビン血症）		
^h 肝毒性（薬物性肝障害、胆汁うっ滞性肝炎、肝臓細胞損傷、肝毒性）		
ⁱ 発疹（発疹、紅斑丘疹型発疹、皰瘡様皮膚炎）		
^j 腎不全（急性腎不全、腎不全）		

- | |
|--|
| <p>^k 腎機能障害（高窒素血症，腎機能障害）</p> <p>^l 疲労(疲労，無力)</p> <p>^m 肝臓検査値異常（アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇，γ-GTP 上昇，血中ビリルビン上昇，トランスアミナーゼ上昇，肝酵素上昇，肝機能検査異常）</p> |
|--|

高齢者（65 歳以上）

4 つの臨床試験全体で，Zykadia で治療された 525 名の患者のうち 89 名（17.0%）が 65 歳以上だった。65 歳以上の患者の安全性プロファイルは 65 歳未満の患者に類似していた（4.2 項参照）。85 歳を超える患者の安全性データはない。

肝毒性

アルカリフォスファターゼ上昇を伴わない，ULN の 3 倍を超える ALT 上昇と ULN の 2 倍を超える総ビリルビンの上昇が同時にセリチニブの臨床試験の患者の 1%未満にみられた。グレード 3 または 4 の ALT 上昇はセリチニブの投与を受けた患者の 25%にみられた。肝毒性の事象は，患者の 34.3%で投与の休薬または減量により管理された。患者の 1%未満が，セリチニブの臨床試験で治療の永久中止が必要であった（4.4 項参照）。セリチニブは，中等度または重度の肝機能障害患者には推奨されない（4.2 項参照）。

ALT，AST 及び総ビリルビンを含む肝臓の臨床検査を，治療開始前，最初の 1 ヶ月間は 2 週間毎，それ以降は毎月，グレード 2，3 または 4 の上昇があればより頻回に行うこと。肝臓の臨床検査値異常を観察し，4.2 及び 4.4 項で推奨するように管理すること。

消化管への影響

悪心，下痢及び嘔吐が最もよく報告された消化管事象であった。グレード 3 または 4 の下痢，悪心または嘔吐は患者の 12.2%に報告された。消化管の事象は，制吐剤／止瀉剤を含む併用薬（患者の 84.8%）及び／または投与の休薬または減量（患者の 33.0%）により管理された。消化管の事象が患者の 0.6%で治療の永久中止につながった。4.2 項及び 4.4 項で推奨するように患者を管理すること。

QT 間隔延長

QT 間隔延長がセリチニブで治療された患者にみられている。4 つの臨床試験全体で，セリチニブで治療された患者の 6.5%に QT 延長（グレードを問わない）を認め，0.8%のグレード 3 または 4 の事象を含んでいた。これらの事象は患者の 1%で減量または休薬を要し，0.2%で中止につながった。

先天性 QT 延長症候群の患者または QT 間隔延長が知られている薬剤を服用中の患者へのセリチニブによる治療は推奨されない（4.4 項及び 4.5 項参照）。QT を延長させる薬剤を使用中の *torsade de pointes* のリスク上昇を伴う患者へセリチニブを投与する際は，特別な注意を払うこと。

4.2 項及び 4.4 項で推奨するように，QT 延長を観察及び管理すること。

徐脈

4 つの臨床試験全体で，徐脈及び／または洞性徐脈（心拍数 60bpm 未満）の事象（すべてグレード 1）が患者の 1.9%に報告された。これらの事象に，セリチニブの投与量の減量，休薬または中止につながるものはなかった。徐脈に関連する併用薬剤の使用を慎重に評価すること。症候性徐脈を発症した患者は 4.2 項及び 4.4 項に推奨するように管理すること。

間質性肺疾患／肺臓炎

セリチニブで治療された患者に重度の生命を脅かすか致死的な間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎がみられている。4つの臨床試験全体で、グレードを問わないILD／肺臓炎がセリチニブで治療された患者の3.2%で報告され、グレード3または4の事象が患者の1.9%に報告されている。これらの事象は患者の1.9%で投与量の減量または休薬を要し、患者の1.1%で治療の中止につながった。ILD／肺臓炎を示す肺兆候のある患者を観察すること。他のILD／肺臓炎の潜在的な原因を除外すること（4.2項及び4.4項参照）。

高血糖

4つの臨床試験全体で、セリチニブで治療された患者の7.8%に高血糖（全グレード）が報告され、グレード3または4の事象が患者の5.0%に報告された。これらの事象は患者の1.3%で投与量の減量または休薬を要し、患者の0.2%で中止につながった。糖尿病及び／またはステロイドを併用中の患者で高血糖のリスクがより高かった。臨床的に必要であれば、セリチニブの治療開始前及び、それ以降は定期的な、空腹時血清グルコースを観察すること。適応があれば、抗高血糖薬の投与を開始するか、最適化すること（4.2項及び4.4項参照）。

関連が疑われる副作用の報告

薬剤の承認後の関連が疑われる副作用の報告は重要である。これにより、薬剤のベネフィット／リスクの継続した観察が可能になる。医療従事者は、Appendix Vに記載される国の報告システムを通して関連が疑われる副作用を報告することが求められている。

4.9 過量投与

ヒトにおける過量投与の経験の報告はない。すべての過量投与例で一般的な対象療法を開始すること。

ZYKADIA™ (ceritinib)

Core Data Sheet (CDS)

以下，非公開のため省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ZYKADIA safely and effectively. See full prescribing information for ZYKADIA.

ZYKADIA™ (ceritinib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2014

-----RECENT MAJOR CHANGES-----	
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3)	07/2015
Warnings and Precautions (5.2, 5.4, 5.5, 5.7)	07/2015

-----INDICATIONS AND USAGE-----

ZYKADIA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. An improvement in survival or disease-related symptoms has not been established. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

- 750 mg orally once daily. Administer ZYKADIA on an empty stomach (i.e., do not administer within 2 hours of a meal). (2.1)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

Capsules: 150 mg (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

None (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Severe or Persistent Gastrointestinal Toxicity:** Dose modification due to diarrhea, nausea, vomiting or abdominal pain occurred in 38% of patients. Withhold if not responsive to anti-emetics or anti-diarrheals, then dose reduce ZYKADIA. (2.2, 5.1)
- Hepatotoxicity:** ZYKADIA can cause hepatotoxicity. Monitor liver laboratory tests at least monthly. Withhold then dose reduce, or permanently discontinue ZYKADIA. (2.2, 5.2)

- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis:** Occurred in 4% of patients. Permanently discontinue ZYKADIA in patients diagnosed with treatment-related ILD/pneumonitis. (2.2, 5.3)
- QT Interval Prolongation:** ZYKADIA can cause QTc interval prolongation. Monitor electrocardiograms and electrolytes in patients with congestive heart failure, bradyarrhythmias, electrolyte abnormalities, or those who are taking medications that are known to prolong the QTc interval. Withhold then dose reduce, or permanently discontinue ZYKADIA. (2.2, 5.4)
- Hyperglycemia:** ZYKADIA can cause hyperglycemia. Monitor fasting glucose prior to treatment and periodically thereafter as clinically indicated. Initiate or optimize anti-hyperglycemic medications as indicated. Withhold then dose reduce, or permanently discontinue ZYKADIA. (2.2, 5.5)
- Bradycardia:** ZYKADIA can cause bradycardia. Monitor heart rate and blood pressure regularly. Withhold then dose reduce, or permanently discontinue ZYKADIA. (2.2, 5.6)
- Pancreatitis:** Elevations of lipase and/or amylase and pancreatitis can occur. Monitor lipase and amylase prior to treatment and periodically thereafter as clinically indicated. (2.2, 5.7)
- Embryofetal Toxicity:** ZYKADIA may cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. (5.8, 8.1, 8.7)

-----ADVERSE REACTIONS-----

The most common adverse reactions (incidence of at least 25%) are diarrhea, nausea, elevated transaminases, vomiting, abdominal pain, fatigue, decreased appetite, and constipation. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----DRUG INTERACTIONS-----

- CYP3A Inhibitors and Inducers:** Avoid concurrent use of ZYKADIA with strong CYP3A inhibitors or inducers. If concurrent use of a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, reduce the dose of ZYKADIA. (2.3, 7.1)
- CYP3A and CYP2C9 Substrates:** Avoid concurrent use of ZYKADIA with CYP3A or CYP2C9 substrates with narrow therapeutic indices. (7.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling
Revised: 07/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Dosing and Administration
2.2	Dose Modifications for Adverse Reactions
2.3	Dose Modification for Strong CYP3A4 Inhibitors
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Severe or Persistent Gastrointestinal Toxicity
5.2	Hepatotoxicity
5.3	Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis
5.4	QT Interval Prolongation
5.5	Hyperglycemia
5.6	Bradycardia
5.7	Pancreatitis
5.8	Embryofetal Toxicity
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
7	DRUG INTERACTIONS
7.1	Effect of Other Drugs on Ceritinib
7.2	Effect of Ceritinib on Other Drugs

8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.3	Nursing Mothers
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use
8.6	Hepatic Impairment
8.7	Females and Males of Reproductive Potential
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2	Animal Toxicology and/or Pharmacology
14	CLINICAL STUDIES
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ZYKADIA is indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib.

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response [see *Clinical Studies (14)*]. An improvement in survival or disease-related symptoms has not been established. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing and Administration

The recommended dose of ZYKADIA is 750 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Administer ZYKADIA on an empty stomach (i.e., do not administer within 2 hours of a meal) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

A recommended dose has not been determined for patients with moderate to severe hepatic impairment [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

If a dose of ZYKADIA is missed, make up that dose unless the next dose is due within 12 hours.

If vomiting occurs during the course of treatment, do not administer an additional dose and continue with the next scheduled dose of ZYKADIA.

2.2 Dose Modifications for Adverse Reactions

Recommendations for dose modifications of ZYKADIA for adverse reactions are provided in Table 1.

Approximately 58% of patients initiating treatment at the recommended dose required at least one dose reduction and the median time to first dose reduction was 7 weeks.

Discontinue ZYKADIA for patients unable to tolerate 300 mg daily.

Table 1: ZYKADIA Dose Interruption, Reduction, or Discontinuation Recommendations

Criteria	ZYKADIA Dosing
- ALT or AST elevation greater than 5 times ULN <u>with</u> - total bilirubin elevation less than or equal to 2 times ULN	Withhold until recovery to baseline or less than or equal to 3 times ULN, then resume ZYKADIA with a 150 mg dose reduction.
- ALT or AST elevation greater than 3 times ULN <u>with</u> - total bilirubin elevation greater than 2 times ULN in the absence of cholestasis or hemolysis	Permanently discontinue ZYKADIA.
Any Grade treatment-related ILD/pneumonitis	Permanently discontinue ZYKADIA.
QTc interval greater than 500 msec on at least 2 separate ECGs	Withhold until QTc interval is less than 481 msec or recovery to baseline if baseline QTc is greater than or equal to 481 msec, then resume ZYKADIA with a 150 mg dose reduction.
QTc interval prolongation in combination with Torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia	Permanently discontinue ZYKADIA.
Severe or intolerable nausea, vomiting or diarrhea despite optimal anti-emetic or anti-diarrheal therapy	Withhold until improved, then resume ZYKADIA with a 150 mg dose reduction.
Persistent hyperglycemia greater than 250 mg/dL despite optimal anti-hyperglycemic therapy	Withhold until hyperglycemia is adequately controlled, then resume ZYKADIA with a 150 mg dose reduction. If adequate hyperglycemic control cannot be achieved with optimal medical management, discontinue ZYKADIA.
Symptomatic bradycardia that is not life-threatening	Withhold until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, evaluate concomitant medications known to cause bradycardia, and adjust the dose of ZYKADIA.
Clinically significant bradycardia requiring intervention or life-threatening bradycardia in patients taking a concomitant medication also known to cause bradycardia or a medication known to cause hypotension	Withhold until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above. If the concomitant medication can be adjusted or discontinued, resume ZYKADIA with a 150 mg dose reduction, with frequent monitoring.
Life-threatening bradycardia in patients who are not taking a concomitant medication also known to cause bradycardia or known to cause hypotension	Permanently discontinue ZYKADIA.
Lipase or amylase elevation greater than 2 times ULN	Withhold and monitor serum lipase and amylase. Resume ZYKADIA with a 150 mg dose reduction after recovery to less than 1.5 times ULN.
ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal; ILD, interstitial lung disease; ECG, electrocardiogram	

2.3 Dose Modification for Strong CYP3A4 Inhibitors

Avoid concurrent use of strong CYP3A inhibitors during treatment with ZYKADIA [see *Drug Interactions (7.1)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

If concomitant use of a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, reduce the ZYKADIA dose by approximately one-third, rounded to the nearest multiple of the 150 mg dosage strength. After discontinuation of a strong CYP3A inhibitor, resume the ZYKADIA dose that was taken prior to initiating the strong CYP3A4 inhibitor.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

150 mg hard gelatin capsule with opaque blue cap and opaque white body containing a white to off-white powder. The opaque blue cap is marked in black ink with “LDK 150MG” and the opaque white body is marked in black ink with “NVR”.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe or Persistent Gastrointestinal Toxicity

Diarrhea, nausea, vomiting, or abdominal pain occurred in 96% of 255 patients including severe cases in 14% of patients treated with ZYKADIA in Study 1. Dose modification due to diarrhea, nausea, vomiting, or abdominal pain occurred in 38% of patients.

Monitor and manage patients using standards of care, including anti-diarrheals, anti-emetics, or fluid replacement, as indicated. Based on the severity of the adverse drug reaction, withhold ZYKADIA with resumption at a reduced dose as described in Table 1 [see *Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6)*].

5.2 Hepatotoxicity

Drug-induced hepatotoxicity occurred in patients treated with ZYKADIA. Elevations in alanine aminotransferase (ALT) greater than 5 times the upper limit of normal (ULN) occurred in 27% of 255 patients in Study 1. One patient (0.4%) required permanent discontinuation due to elevated transaminases, and jaundice. Concurrent elevations in ALT greater than 3 times the ULN and total bilirubin greater than 2 times the ULN, with normal alkaline phosphatase, occurred in less than 1% of patients in clinical studies.

Monitor with liver laboratory tests including ALT, aspartate aminotransferase (AST), and total bilirubin once a month and as clinically indicated, with more frequent testing in patients who develop transaminase elevations. Based on the severity of the adverse drug reaction, withhold ZYKADIA with resumption at a reduced dose, or permanently discontinue ZYKADIA as described in Table 1 [see *Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6)*].

5.3 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

Severe, life-threatening, or fatal ILD/pneumonitis can occur in patients treated with ZYKADIA. In Study 1, pneumonitis was reported in 4% of 255 patients treated with ZYKADIA. CTCAE Grade 3 or 4 ILD/pneumonitis was reported in 3% of patients, and fatal ILD/pneumonitis was reported in 1 patient (0.4%) in Study 1. One percent (1%) of patients discontinued ZYKADIA in Study 1 due to ILD/pneumonitis.

Monitor patients for pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis. Exclude other potential causes of ILD/pneumonitis, and permanently discontinue ZYKADIA in patients diagnosed with treatment-related ILD/pneumonitis [see *Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6)*].

5.4 QT Interval Prolongation

QTc interval prolongation, which may lead to an increased risk for ventricular tachyarrhythmias (e.g., Torsade de pointes) or sudden death, occurred in patients treated with ZYKADIA in clinical trials. Three percent (3%) of 255 patients experienced a QTc interval increase over baseline greater than 60 msec in Study 1. Across the development program of ZYKADIA, one of 304 patients (less than 1%) treated with ZYKADIA doses ranging from 50 to 750 mg was found to have a QTc greater than 500 msec and 3% of patients had an increase from baseline QTc greater than 60 msec. A pharmacokinetic analysis suggested that ZYKADIA causes concentration-dependent increases in the QTc interval.

When possible, avoid use of ZYKADIA in patients with congenital long QT syndrome. Conduct periodic monitoring with electrocardiograms (ECGs) and electrolytes in patients with congestive heart failure, bradyarrhythmias, electrolyte abnormalities, or those who are taking medications that are known to prolong the QTc interval. Withhold ZYKADIA in patients who develop a QTc interval greater than 500 msec on at least 2 separate ECGs until the QTc interval is less than 481 msec or recovery to baseline if the QTc interval is greater than or equal to 481 msec, then resume ZYKADIA at a reduced dose as described in Table 1. Permanently discontinue ZYKADIA in patients who develop QTc interval prolongation in combination with Torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia [see *Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.2)*].

5.5 Hyperglycemia

Hyperglycemia can occur in patients receiving ZYKADIA. In Study 1, CTCAE Grade 3–4 hyperglycemia, based on laboratory values, occurred in 13% of 255 patients. There was a 6-fold increase in the risk of CTCAE Grade 3–4 hyperglycemia in patients with diabetes or glucose intolerance and a 2-fold increase in patients taking corticosteroids.

Monitor fasting serum glucose prior to the start of ZYKADIA treatment and periodically thereafter as clinically indicated. Initiate or optimize anti-hyperglycemic medications as indicated. Based on the severity of the adverse drug reaction, withhold ZYKADIA until hyperglycemia is adequately controlled, then resume ZYKADIA at a reduced dose as described in Table 1. If adequate hyperglycemic control cannot be achieved with optimal medical management, permanently discontinue ZYKADIA [see *Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6)*].

5.6 Bradycardia

Bradycardia can occur in patients receiving ZYKADIA. In Study 1, sinus bradycardia, defined as a heart rate of less than 50 beats per minute, was noted as a new finding in 1% of 255 patients. Bradycardia was reported as an adverse drug reaction in 3% of patients in Study 1.

Avoid using ZYKADIA in combination with other agents known to cause bradycardia (e.g., beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, clonidine, and digoxin) to the extent possible. Monitor heart rate and blood pressure regularly. In cases of symptomatic bradycardia that is not life-threatening, withhold ZYKADIA until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, evaluate the use of concomitant medications, and adjust the dose of ZYKADIA. Permanently discontinue ZYKADIA for life-threatening bradycardia if no contributing concomitant medication is identified; however, if associated with a concomitant medication known to cause bradycardia or hypotension, withhold ZYKADIA until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, and if the concomitant medication can be adjusted or discontinued, resume ZYKADIA at a reduced dose as described in Table 1 upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, with frequent monitoring [see *Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6)*].

5.7 Pancreatitis

Pancreatitis, including one fatality, has been reported in less than 1% of patients receiving ZYKADIA in clinical trials. CTCAE Grade 3-4 elevations of lipase and/or amylase occurred in 15% of patients receiving ZYKADIA in Study 1. Monitor lipase and amylase prior to the start of ZYKADIA treatment and periodically thereafter as clinically indicated. Based on the severity of the laboratory abnormalities, withhold ZYKADIA with resumption at a reduced dose as described in Table 1 [see *Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6)*].

5.8 Embryofetal Toxicity

Based on its mechanism of action, ZYKADIA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal studies, administration of ceritinib to rats and rabbits during organogenesis at maternal plasma exposures below the recommended human dose of 750 mg daily caused increases in skeletal anomalies in rats and rabbits. Advise women of reproductive potential of the potential hazard to a fetus [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZYKADIA and for at least 2 weeks following completion of therapy [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Severe or Persistent Gastrointestinal Toxicity [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Interstitial Lung Disease/Pneumonitis [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- QT Interval Prolongation [see *Warnings and Precautions (5.4) and Clinical Pharmacology (12.2)*]
- Hyperglycemia [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Bradycardia [see *Warnings and Precautions (5.6) and Clinical Pharmacology (12.2)*]
- Pancreatitis [see *Warnings and Precautions (5.7)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety evaluation of ZYKADIA is based on 255 ALK-positive patients in Study 1 (246 patients with NSCLC and 9 patients with other cancers who received ZYKADIA at a dose of 750 mg daily). The median duration of exposure to ZYKADIA was 6 months. The study population characteristics were: median age 53 years, age less than 65 (84%), female (53%), Caucasian (63%), Asian (34%), NSCLC adenocarcinoma histology (90%), never or former smoker (97%), ECOG PS 0 or 1 (89%), brain metastasis (49%), and number of prior therapies 2 or more (67%).

Dose reductions due to adverse reactions occurred in 59% of patients treated with ZYKADIA. The most frequent adverse reactions, reported in at least 10% of patients, that led to dose reductions or interruptions were: increased ALT (29%), nausea (20%), increased AST (16%), diarrhea (16%), and vomiting (16%). Serious adverse drug reactions reported in 2% or more of patients in Study 1 were convulsion, pneumonia, ILD/pneumonitis, dyspnea, dehydration, hyperglycemia, and nausea. Fatal adverse reactions in patients treated with ZYKADIA occurred in 5% of patients, consisting of: pneumonia (4 patients), respiratory failure, ILD/pneumonitis, pneumothorax, gastric hemorrhage, general physical health deterioration, pulmonary tuberculosis, cardiac tamponade, and sepsis (1 patient each). Discontinuation of therapy due to adverse reactions occurred in 10% of patients treated with ZYKADIA. The most frequent adverse drug reactions that led to discontinuation in 1% or more of patients in Study 1 were pneumonia, ILD/pneumonitis, and decreased appetite.

Tables 2 and 3 summarize the common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in ZYKADIA-treated patients.

Table 2: Adverse Reactions (>10% for All NCI CTCAE* Grades or ≥2% for Grades 3-4) in ALK-Positive Patients Treated with ZYKADIA in Study 1

	ZYKADIA N=255	
	All Grades	Grade 3-4
	%	%
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	86	6
Nausea	80	4
Vomiting	60	4
Abdominal pain ^a	54	2
Constipation	29	0
Esophageal disorder ^b	16	1
General disorders and administration site conditions		
Fatigue ^c	52	5
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	34	1
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash ^d	16	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Interstitial lung disease/pneumonitis	4	3
*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03)		
^a Abdominal pain (abdominal pain, upper abdominal pain, abdominal discomfort, epigastric discomfort)		
^b Esophageal disorder (dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, dysphagia)		
^c Fatigue (fatigue, asthenia)		
^d Rash (rash, maculopapular rash, acneiform dermatitis)		

Additional clinically significant adverse reactions occurring in 2% or more of patients treated with ZYKADIA included neuropathy (17%; comprised of paresthesia, muscular weakness, gait disturbance, peripheral neuropathy, hypoesthesia, peripheral sensory neuropathy, dysesthesia, neuralgia, peripheral motor neuropathy, hypotonia, or polyneuropathy), vision disorder (9%; comprised of vision impairment, blurred vision, photopsia, accommodation disorder, presbyopia, or reduced visual acuity), prolonged QT interval (4%), and bradycardia (3%).

Table 3: Key Laboratory Abnormalities Occurring in >10% (All NCI CTCAE Grades) of ALK-Positive Patients Treated with ZYKADIA in Study 1

	ZYKADIA N=255	
	All Grades	Grade 3–4
	%	%
Hemoglobin decreased	84	5
Alanine transaminase (ALT) increased	80	27
Aspartate transaminase (AST) increased	75	13
Creatinine increased	58	2
Glucose increased	49	13
Phosphate decreased	36	7
Lipase increased	28	10
Bilirubin (total) increased	15	1

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on Ceritinib

Ceritinib is primarily metabolized by CYP3A4 and is a substrate of the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp).

Strong CYP3A Inhibitors

Ketoconazole (a strong CYP3A4/P-gp inhibitor) increased the systemic exposure of ceritinib [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Avoid concurrent use of strong CYP3A inhibitors during treatment with ZYKADIA. If concomitant use of strong CYP3A inhibitors including certain antivirals (e.g., ritonavir), macrolide antibiotics (e.g., telithromycin), antifungals (e.g., ketoconazole), and nefazodone is unavoidable, reduce the ZYKADIA dose by approximately one-third, rounded to the nearest multiple of the 150 mg dosage strength. After discontinuation of a strong CYP3A inhibitor, resume the ZYKADIA dose that was taken prior to initiating the strong CYP3A4 inhibitor.

Do not consume grapefruit and grapefruit juice as they may inhibit CYP3A.

Strong CYP3A Inducers

Rifampin (a strong CYP3A4/P-gp inducer) decreased the systemic exposure of ceritinib [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Avoid concurrent use of strong CYP3A inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin, and St. John's Wort) during treatment with ZYKADIA.

7.2 Effect of Ceritinib on Other Drugs

Ceritinib may inhibit CYP3A and CYP2C9 at clinical concentrations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Avoid concurrent use of CYP3A and CYP2C9 substrates known to have narrow therapeutic indices or substrates primarily metabolized by CYP3A and CYP2C9 during treatment with ZYKADIA. If use of these medications is unavoidable, consider dose reduction of CYP3A substrates with narrow therapeutic indices (e.g., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus) and CYP2C9 substrates with narrow therapeutic indices (e.g., phenytoin, warfarin).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D

Risk Summary

Based on its mechanism of action, ZYKADIA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal studies, administration of ceritinib to rats and rabbits during organogenesis at maternal plasma exposures below the recommended human dose caused increases in skeletal anomalies in rats and rabbits. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to a fetus.

Animal Data

In an embryo-fetal development study in which pregnant rats were administered daily doses of ceritinib during organogenesis, dose-related skeletal anomalies were observed at doses as low as 50 mg/kg (less than 0.5-fold the human exposure by AUC at the recommended dose). Findings included delayed ossifications and skeletal variations.

In pregnant rabbits administered ceritinib daily during organogenesis, dose-related skeletal anomalies, including incomplete ossification, were observed at doses equal to or greater than 2 mg/kg/day (approximately 0.015-fold the human exposure by AUC at the recommended dose). A low incidence of visceral anomalies, including absent or malpositioned gallbladder and retroesophageal subclavian cardiac artery, was observed at doses equal to or greater than 10 mg/kg/day (approximately 0.13-fold the human exposure by AUC at the recommended dose). Maternal toxicity and abortion occurred in rabbits at doses of 35 mg/kg or greater. In addition, embryoletality was observed in rabbits at a dose of 50 mg/kg.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether ceritinib or its metabolites are present in human milk. Because many drugs are present in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from ceritinib, advise mothers to discontinue nursing.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ZYKADIA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ZYKADIA did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and older to determine whether they respond differently from younger subjects. Of the 255 patients in Study 1 who received ZYKADIA at the recommended dose, 40 (16%) were 65 years or older.

8.6 Hepatic Impairment

As ceritinib is eliminated primarily via the liver, patients with hepatic impairment may have increased exposure. Dose adjustment is not recommended for patients with mild hepatic impairment (total bilirubin less than or equal to ULN and AST greater than ULN or total bilirubin greater than 1.0 to 1.5 times ULN and any AST) based on results of the population pharmacokinetic analysis [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. A recommended dose has not been determined for patients with moderate to severe hepatic impairment.

8.7 Females and Males of Reproductive Potential

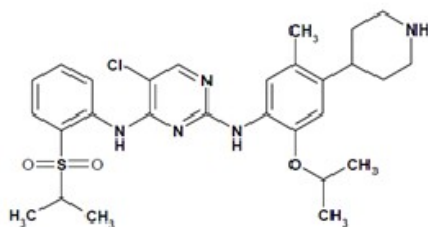
Contraception

Based on its mechanism of action, ZYKADIA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations* (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZYKADIA and for at least 2 weeks following completion of therapy.

11 DESCRIPTION

ZYKADIA (ceritinib) is a tyrosine kinase inhibitor for oral administration. The molecular formula for ceritinib is $C_{28}H_{36}N_5O_3ClS$. The molecular weight is 558.14 g/mole. Ceritinib is described chemically as 5-Chloro-N4-[2-[(1-methylethyl)sulfonyl]phenyl]-N2-[5-methyl-2-(1-methylethoxy)-4-(4-piperidinyl)phenyl]-2,4-pyrimidinediamine.

The chemical structure of ceritinib is shown below:



Ceritinib is a white to almost white or light yellow or light brown powder with a pKa of 9.7 and 4.1.

ZYKADIA is supplied as printed hard-gelatin capsules containing 150 mg of ceritinib and the following inactive ingredients: colloidal anhydrous silica, L-hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, and hard gelatin capsule shells. The capsule shell is composed of gelatin, indigotene, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ceritinib is a kinase inhibitor. Targets of ceritinib inhibition identified in either biochemical or cellular assays at clinically relevant concentrations include ALK, insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R), insulin receptor (InsR), and ROS1. Among these, ceritinib is most active against ALK. Ceritinib inhibited autophosphorylation of ALK, ALK-mediated phosphorylation of the downstream signaling protein STAT3, and proliferation of ALK-dependent cancer cells in in vitro and in vivo assays.

Ceritinib inhibited the in vitro proliferation of cell lines expressing EML4-ALK and NPM-ALK fusion proteins and demonstrated dose-dependent inhibition of EML4-ALK-positive NSCLC xenograft growth in mice and rats. Ceritinib exhibited dose-dependent anti-tumor activity in mice bearing EML4-ALK-positive NSCLC xenografts with demonstrated resistance to crizotinib, at concentrations within a clinically relevant range.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

Serial ECGs were collected following a single dose and at steady-state to evaluate the effect of ceritinib on the QT interval in an open-label, dose-escalation, and expansion study. A total of 304 patients were treated with ZYKADIA doses ranging from 50 to 750 mg with 255 patients treated with ZYKADIA 750 mg. One of 304 patients (less than 1%) was found to have a QTc greater than 500 msec and 10 patients (3%) had an increase from baseline QTc greater than 60 msec. A central tendency analysis of the QTc data at average steady-state concentrations demonstrated that the upper bound of the 2-sided 90% CI for QTc was 16 msec at ZYKADIA 750 mg. A pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis suggested concentration-dependent QTc interval prolongation [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Based on central review of ECG data, 2 of 304 patients (0.7%) had bradycardia defined as less than 50 beats per minute. Bradycardia was reported as an adverse drug reaction in 3% of patients in Study 1.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

After single oral administration of ZYKADIA in patients, peak plasma levels (C_{max}) of ceritinib were achieved at approximately 4 to 6 hours, and area under the curve (AUC) and C_{max} increased dose proportionally over 50 to 750 mg. The absolute bioavailability of ZYKADIA has not been determined.

Following ZYKADIA 750 mg once daily dosing, steady-state was reached by approximately 15 days with a geometric mean accumulation ratio of 6.2 after 3 weeks. Systemic exposure increased in a greater than dose proportional manner after repeat doses of 50 to 750 mg once daily.

Systemic exposure of ceritinib was increased when administered with a meal. A food effect study conducted in healthy subjects with a single 500 mg ceritinib dose showed that a high-fat meal (containing approximately 1000 calories and 58 grams of fat) increased ceritinib AUC by 73% and C_{max} by 41% and a low-fat meal (containing approximately 330 calories and 9 grams of fat) increased ceritinib AUC by 58% and C_{max} by 43% as compared with the fasted state. A 600

mg or higher ZYKADIA dose taken with a meal is expected to result in systemic exposure exceeding that of a 750 mg ZYKADIA dose taken in the fasted state, and may increase adverse drug reactions.

Distribution

Ceritinib is 97% bound to human plasma proteins, independent of drug concentration. The apparent volume of distribution (V_d/F) is 4230 L following a single 750 mg ZYKADIA dose in patients. Ceritinib also has a slight preferential distribution to red blood cells, relative to plasma, with a mean in vitro blood-to-plasma ratio of 1.35.

Elimination

Following a single 750 mg ZYKADIA dose, the geometric mean apparent plasma terminal half-life ($t_{1/2}$) of ceritinib was 41 hours in patients. Ceritinib demonstrates nonlinear PK over time. The geometric mean apparent clearance (CL/F) of ceritinib was lower at steady-state (33.2 L/h) after 750 mg daily dosing than after a single 750 mg dose (88.5 L/h).

Metabolism: In vitro studies demonstrated that CYP3A was the major enzyme involved in the metabolic clearance of ceritinib. Following oral administration of a single 750 mg radiolabeled ceritinib dose, ceritinib as the parent compound was the main circulating component (82%) in human plasma.

Excretion: Following oral administration of a single 750 mg radiolabeled ceritinib dose, 92.3% of the administered dose was recovered in the feces (with 68% as unchanged parent compound) while 1.3% of the administered dose was recovered in the urine.

Specific Populations

Age, Gender, Race, and Body Weight: Age, gender, race, and body weight had no clinically important effect on the systemic exposure of ceritinib based on population pharmacokinetic analyses.

Hepatic Impairment: As ceritinib is eliminated primarily via the liver, patients with hepatic impairment may have increased exposure. A pharmacokinetic trial in patients with hepatic impairment has not been conducted. Based on a population pharmacokinetic analysis of 48 patients with mild hepatic impairment (total bilirubin less than or equal to ULN and AST greater than ULN or total bilirubin greater than 1.0 to 1.5 times ULN and any AST) and 254 patients with normal hepatic function (total bilirubin less than or equal to ULN and AST less than or equal to ULN), ceritinib exposures were similar in patients with mild hepatic impairment and normal hepatic function. The pharmacokinetics of ceritinib has not been studied in patients with moderate to severe hepatic impairment [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Renal Impairment: A pharmacokinetic trial in patients with renal impairment has not been conducted as ceritinib elimination via the kidney is low (1.3% of a single oral administered dose). Based on a population pharmacokinetic analysis of 97 patients with mild renal impairment (CL_{Cr} 60 to less than 90 mL/min), 22 patients with moderate renal impairment (CL_{Cr} 30 to less than 60 mL/min) and 183 patients with normal renal function (greater than or equal to 90 mL/min), ceritinib exposures were similar in patients with mild and moderate renal impairment and normal renal function, suggesting that no dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment. Patients with severe renal impairment (CL_{Cr} less than 30 mL/min) were not included in the clinical trial.

Pediatrics: No trials have been conducted to evaluate the pharmacokinetics of ceritinib in pediatric patients.

Drug Interactions

Effect of Strong CYP3A Inhibitors on Ceritinib: In vitro studies show that ceritinib is a substrate of CYP3A. Coadministration of a single 450 mg ZYKADIA dose with ketoconazole (a strong CYP3A inhibitor) 200 mg twice daily for 14 days increased ceritinib AUC (90% CI) by 2.9-fold (2.5, 3.3) and C_{max} (90% CI) by 22% (7%, 39%) in 19 healthy subjects [see *Drug Interactions* (7.1)]. The steady-state AUC of ceritinib at reduced doses after coadministration with ketoconazole 200 mg twice daily for 14 days was predicted by simulations to be similar to the steady-state AUC of ceritinib alone [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Effect of Strong CYP3A Inducers on Ceritinib: Coadministration of a single 750 mg ZYKADIA dose with rifampin (a strong CYP3A inducer) 600 mg daily for 14 days decreased ceritinib AUC (90% CI) by 70% (61%, 77%) and C_{max} (90% CI) by 44% (24%, 59%) in 19 healthy subjects [see *Drug Interactions* (7.1)].

Effect of Ceritinib on CYP Substrates: Based on in vitro data, ceritinib may inhibit CYP3A and CYP2C9 at clinical concentrations [see *Drug Interactions* (7.2)]. Time-dependent inhibition of CYP3A was also observed.

Effect of Transporters on Ceritinib Disposition: Ceritinib is a substrate of efflux transporter P-gp, but is not a substrate of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), Multidrug Resistance Protein (MRP2), Organic Cation Transporter (OCT1), Organic Anion Transporter (OAT2), or Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP1B1) in vitro. Drugs that inhibit P-gp may increase ceritinib concentrations.

Effect of Ceritinib on Transporters: Based on in vitro data, ceritinib does not inhibit apical efflux transporters, P-gp, BCRP, or MRP2, hepatic uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3, renal organic anion uptake transporters OAT1 and OAT3, or organic cation uptake transporters OCT1 and OCT2 at clinical concentrations.

Effect of Gastric Acid Reducing Agents on Ceritinib: Gastric acid reducing agents (e.g., proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists, antacids) may alter the solubility of ceritinib and reduce its bioavailability as ceritinib demonstrates pH-dependent solubility and becomes poorly soluble as pH increases in vitro. A dedicated study has not been conducted to evaluate the effect of gastric acid reducing agents on the bioavailability of ceritinib.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been performed with ceritinib.

Ceritinib was not mutagenic in vitro in the bacterial reverse mutation (Ames) assay but induced numerical aberrations (aneugenic) in the in vitro cytogenetic assay using human lymphocytes, and micronuclei in the in vitro micronucleus test using TK6 cells. Ceritinib was not clastogenic in the in vivo rat micronucleus assay.

There are no data on the effect of ceritinib on human fertility. Fertility/early embryonic development studies were not conducted with ceritinib. There were no adverse effects on male or female reproductive organs in general toxicology studies conducted in monkeys and rats at exposures equal to or greater than 0.5- and 1.5-fold, respectively, of the human exposure by AUC at the recommended dose of 750 mg.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Target organs in nonclinical animal models included, but were not limited to, the pancreas, biliopancreatic/bile ducts, gastrointestinal tract, and liver. Pancreatic focal acinar cell atrophy was observed in rats at 1.5-fold the human exposure by AUC at the recommended dose. Biliopancreatic duct and bile duct necrosis was observed in rats at exposures equal to or greater than 5% of the human exposure by AUC at the recommended dose. Bile duct inflammation and vacuolation were also noted in monkeys at exposures equal to or greater than 0.5-fold the human exposure by AUC at the recommended dose. Frequent minimal necrosis and hemorrhage of the duodenum was exhibited in monkeys at 0.5-fold the human exposure by AUC, and in rats at an exposure similar to that observed clinically.

Ceritinib crossed the blood brain barrier in rats with a brain-to-blood exposure (AUC_{inf}) ratio of approximately 15%.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of ZYKADIA was established in a multicenter, single-arm, open-label clinical trial (Study 1). A total of 163 patients with metastatic ALK-positive NSCLC who progressed while receiving or were intolerant to crizotinib were enrolled. All patients received ZYKADIA at a dose of 750 mg once daily. The major efficacy outcome measure was objective response rate (ORR) according to RECIST v1.0 as evaluated by both investigators and a Blinded Independent Central Review Committee (BIRC). Duration of response (DOR) was an additional outcome measure.

The study population characteristics were: median age 52 years, age less than 65 (87%), female (54%), Caucasian (66%), Asian (29%), never or former smoker (97%), ECOG PS 0 or 1 (87%), progression on previous crizotinib (91%), number of prior therapies 2 or more (84%), and adenocarcinoma histology (93%). Sites of extra-thoracic metastasis included brain (60%), liver (42%), and bone (42%). ALK-positivity was verified retrospectively by review of local test results for 99% of patients.

Efficacy results from Study 1 are summarized in Table 4.

Table 4: Overall Response Rate and Duration of Response¹ in Patients with ALK-Positive NSCLC who Received Prior Crizotinib in Study 1

Efficacy Parameter	Investigator Assessment (N=163)	BIRC Assessment (N=163)
Overall Response Rate (95% CI)	54.6% (47, 62)	43.6% (36, 52)
CR	1.2%	2.5%
PR	53.4%	41.1%
Duration of Response, median (months) (95% CI)	7.4 (5.4, 10.1)	7.1 (5.6, NE)
¹ Overall Response Rate and Duration of Response determined by RECIST v1.0 BIRC, blinded independent review committee; CR, complete response; NE, not estimable; PR, partial response.		

The analysis by the BIRC assessment was similar to the analysis by the investigator assessment.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ZYKADIA 150 mg capsules

Hard gelatin capsule with opaque blue cap and opaque white body; opaque blue cap marked in black ink with “LDK 150MG”, opaque white body marked in black ink with “NVR”. Available in:

Bottles of 70 capsules.....NDC 0078-0640-70

Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

- Inform patients that diarrhea, nausea, vomiting, and abdominal pain are the most commonly reported adverse reactions in patients treated with ZYKADIA. Inform patients of supportive care options such as anti-emetic and anti-diarrheal medications. Advise patients to contact their healthcare provider for severe or persistent gastrointestinal symptoms. Inform patients that if vomiting occurs during the course of treatment, they should not take an additional dose, but should continue with the next scheduled dose of ZYKADIA [see Warnings and Precautions (5.1)].
- Inform patients of the signs and symptoms of hepatotoxicity. Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hepatotoxicity [see Warnings and Precautions (5.2)].
- Inform patients of the risks of severe or fatal ILD/pneumonitis. Advise patients to contact their healthcare provider immediately to report new or worsening respiratory symptoms [see Warnings and Precautions (5.3)].
- Inform patients of the risks of QTc interval prolongation and bradycardia. Advise patients to contact their healthcare provider immediately to report new chest pain or discomfort, changes in heartbeat, palpitations, dizziness, lightheadedness, fainting, and changes in or new use of heart or blood pressure medications [see Warnings and Precautions (5.4, 5.6)].
- Inform patients of the signs and symptoms of hyperglycemia. Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hyperglycemia [see Warnings and Precautions (5.5)].
- Inform patients of the signs and symptoms of pancreatitis and the need to monitor lipase and amylase levels prior to the start of treatment and periodically thereafter as clinically indicated [see Warnings and Precautions (5.7)].
- Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant. Inform females of reproductive potential of the risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZYKADIA and for at least 2 weeks following completion of therapy [see Warnings and Precautions (5.8) and Use in Specific Populations (8.1, 8.7)].
- Advise females not to breastfeed during treatment with ZYKADIA [see Use in Specific Populations (8.3)].

- Inform patients not to consume grapefruit and grapefruit juice during treatment with ZYKADIA [*see Drug Interactions (7.1)*].
- Take ZYKADIA on an empty stomach (i.e., do not take within 2 hours of a meal) [*see Dosage and Administration (2.1)*].
- Advise patients to make up a missed dose of ZYKADIA unless the next dose is due within 12 hours [*see Dosage and Administration (2.1)*].

T2015-XX

PATIENT INFORMATION
ZYKADIA™ (zye kaye' dee ah)
(ceritinib) capsules

What is the most important information I should know about ZYKADIA?

ZYKADIA may cause serious side effects, including:

Stomach and intestinal (gastrointestinal) problems. ZYKADIA causes stomach and intestinal problems in most people, including diarrhea, nausea, vomiting, and stomach-area pain. These problems can sometimes be severe. Follow your healthcare provider's instructions about taking medicines to help these symptoms. Call your healthcare provider for advice if your symptoms are severe or do not go away.

Liver problems. ZYKADIA may cause liver injury. Your healthcare provider should do blood tests at least every month to check your liver while you are taking ZYKADIA. Tell your healthcare provider right away if you get any of the following:

- you feel tired
- your skin or the whites of your eyes turn yellow
- you have a decreased appetite
- your urine turns dark or brown (tea color)
- you have itchy skin
- you have nausea or vomiting
- you have pain on the right side of your stomach-area
- you bleed or bruise more easily than normal

Lung problems (pneumonitis). ZYKADIA may cause severe or life-threatening inflammation of the lungs during treatment that can lead to death. Symptoms may be similar to those symptoms from lung cancer. Tell your healthcare provider right away if you have any new or worsening symptoms, including:

- trouble breathing or shortness of breath
- fever
- cough with or without mucous
- chest pain

Heart problems. ZYKADIA may cause very slow, very fast, or abnormal heartbeats. Your healthcare provider may check your heart during treatment with ZYKADIA. Tell your healthcare provider right away if you feel new chest pain or discomfort, dizziness or lightheadedness, if you faint, or have abnormal heartbeats. Tell your healthcare provider if you start to take or have any changes in heart or blood pressure medicines.

See "What are possible side effects of ZYKADIA?" for more information about side effects.

What is ZYKADIA?

ZYKADIA is a prescription medicine that is used to treat people with non-small cell lung cancer (NSCLC) that:

- is caused by a defect in a gene called anaplastic lymphoma kinase (ALK), and
- has spread to other parts of the body, and
- who have taken the medicine crizotinib, but their NSCLC worsened or they cannot tolerate taking crizotinib.

It is not known if ZYKADIA is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking ZYKADIA?

Before you take ZYKADIA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have diabetes or high blood sugar
- have heart problems, including a condition called long QT syndrome
- have or have had pancreatitis
- are pregnant or plan to become pregnant. ZYKADIA may harm your unborn baby. Females who are able to become pregnant should use an effective method of birth control during treatment with ZYKADIA and for at least 2 weeks after stopping ZYKADIA. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ZYKADIA passes into your breast milk. You should not breastfeed if you take ZYKADIA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take ZYKADIA?

- Take ZYKADIA exactly as your healthcare provider tells you. Do not change your dose or stop taking unless your healthcare provider tells you to.
- Take ZYKADIA 1 time each day.
- Take ZYKADIA on an empty stomach, do not eat for 2 hours before and do not eat for 2 hours after taking ZYKADIA.
- If you vomit after taking ZYKADIA, do not take an additional dose, but continue with the next scheduled dose.
- If you miss a dose of ZYKADIA, take it as soon as you remember. If your next dose is due within 12 hours, then skip the missed dose. Just take the next dose at your regular time.

What should I avoid while taking ZYKADIA?

- You should not drink grapefruit juice or eat grapefruit during treatment with ZYKADIA. It may make the amount of ZYKADIA in your blood increase to a harmful level.

What are the possible side effects of ZYKADIA?

ZYKADIA may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about ZYKADIA?"**
- **High blood sugar (hyperglycemia).** People who have diabetes or glucose intolerance or who take a corticosteroid medicine have an increased risk of high blood sugar with ZYKADIA. Your healthcare provider will check your blood sugar level before starting ZYKADIA and as needed during treatment with ZYKADIA. Call your healthcare provider right away if you have any symptoms of high blood sugar, including:
 - increased thirst
 - increased hunger
 - headaches
 - trouble thinking or concentrating
 - urinating often
 - blurred vision
 - tiredness
 - your breath smells like fruit
- **Inflammation of the pancreas (pancreatitis).** Zykadia can cause pancreatitis that has led to death. You may develop increased pancreatic enzyme blood levels, which may be a sign of pancreatitis. Signs and symptoms of pancreatitis include upper abdominal pain that may

spread to the back and get worse with eating. Your healthcare provider should do blood tests to check your pancreatic enzyme blood levels before you start ZYKADIA and as needed during your treatment.

The most common side effects of ZYKADIA include:

- stomach and intestinal (gastrointestinal) problems. **See “What is the most important information I should know about ZYKADIA?”**
- tiredness, decreased appetite, and constipation

These are not all of the possible side effects of ZYKADIA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ZYKADIA?

- Store ZYKADIA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep ZYKADIA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ZYKADIA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ZYKADIA for a condition for which it was not prescribed. Do not give it to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for more information about ZYKADIA.

What are the ingredients in ZYKADIA?

Active ingredient: ceritinib

Inactive ingredients: colloidal anhydrous silica, L-hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium starch glycolate

Capsule shell contains: gelatin, indigotone, and titanium dioxide

Distributed by: Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936
For more information, go to www.US.ZYKADIA.com or call 888-669-6682.

T2015-XX/T2015-XX

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised July 2015

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zykadia 150 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 150 mg ceritinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Capsule with white opaque body and blue opaque cap, with “LDK 150MG” imprinted on the cap and “NVR” on the body, containing white to almost white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Zykadia is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Zykadia should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer medicinal products.

ALK testing

An accurate and validated ALK assay is necessary for the selection of ALK-positive NSCLC patients (see section 5.1).

ALK-positive NSCLC status should be established prior to initiation of Zykadia therapy. Assessment for ALK-positive NSCLC should be performed by laboratories with demonstrated proficiency in the specific technology being utilised.

Posology

The recommended dose of Zykadia is 750 mg taken orally once daily at the same time each day.

The maximum recommended dose is 750 mg daily. Treatment should continue as long as clinical benefit is observed.

If a dose is missed, the patient should make up that dose, unless the next dose is due within 12 hours.

Zykadia should be discontinued in patients unable to tolerate 300 mg daily.

Dose adjustment due to adverse reactions

Temporary dose interruption and/or dose reduction of Zykadia may be required based on individual safety and tolerability. If dose reduction is required due to any adverse drug reaction (ADR), then this should be achieved by decrements of 150 mg daily. Early identification and management of ADRs with standard supportive care measures should be considered.

Approximately 54% of patients initiating treatment at the recommended dose of 750 mg required at least one dose adjustment due to adverse reaction, with a median time to first dose reduction of approximately 7 weeks.

Table 1 summarises recommendations for dose interruption, reduction or discontinuation of Zykadia in the management of selected ADRs.

Table 1 Zykadia dose adjustment and management recommendations for ADRs

Criteria	Zykadia dosing
Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) elevation >5 times upper limit of normal (ULN) with total bilirubin ≤2 times ULN	Withhold Zykadia until recovery to baseline or ≤3 times ULN, then reinitiate with dose reduced by one decrement.
ALT or AST elevation >3 times ULN with concurrent total bilirubin elevation >2 times ULN (in the absence of cholestasis or haemolysis)	Permanently discontinue Zykadia.
Any grade treatment-related pneumonitis	Permanently discontinue Zykadia.
QT corrected for heart rate (QTc) >500 msec on at least 2 separate electrocardiograms (ECGs)	Withhold Zykadia until recovery to baseline or to a QTc ≤480 msec, check and if necessary correct electrolytes, then reinitiate with dose reduced by one decrement.
QTc >500 msec or >60 msec change from baseline and torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia	Permanently discontinue Zykadia.
Bradycardia ^a (symptomatic, may be severe and medically significant, medical intervention indicated)	Withhold Zykadia until recovery to asymptomatic (grade ≤1) bradycardia or to a heart rate of 60 beats per minute (bpm) or above. Evaluate concomitant medicinal products known to cause bradycardia, as well as anti-hypertensive medicinal products. If a contributing concomitant medicinal product is identified and discontinued, or its dose is adjusted, reinitiate Zykadia at the previous dose upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above. If no contributing concomitant medicinal product is identified, or if contributing concomitant medicinal products are not discontinued or dose modified, reinitiate Zykadia with dose reduced by one decrement upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above.

Bradycardia ^a (life-threatening consequences, urgent intervention indicated)	Permanently discontinue Zykadia if no contributing concomitant medicinal product is identified. If a contributing concomitant medicinal product is identified and discontinued, or its dose is adjusted, reinitiate Zykadia with dose reduced by two decrements upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, with frequent monitoring ^b .
Severe (grade 3) or intolerable nausea, vomiting or diarrhoea despite optimal anti-emetic or anti-diarrhoeal therapy	Withhold Zykadia until improved, then reinitiate Zykadia with dose reduced by one decrement.
Persistent hyperglycaemia greater than 250 mg/dl despite optimal anti-hyperglycaemic therapy	Withhold Zykadia until hyperglycaemia is adequately controlled, then reinitiate Zykadia with dose reduced by one decrement. If adequate glucose control cannot be achieved with optimal medical management, permanently discontinue Zykadia.
Lipase or amylase elevation grade ≥ 3	Withhold Zykadia until lipase or amylase returns to grade ≤ 1 , then reinitiate with dose reduced by one decrement.
^a Heart rate less than 60 beats per minutes (bpm) ^b Permanently discontinue in the event of recurrence.	

Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors during treatment with Zykadia (see section 4.5). If concomitant use of a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, reduce the dose by approximately one third (dose not clinically verified), rounded to the nearest multiple of the 150 mg dosage strength. Patients should be carefully monitored for safety.

If long-term concomitant treatment with a strong CYP3A inhibitor is necessary and the patient tolerates the reduced dose well, the dose may be increased again with careful monitoring for safety, to avoid potential under-treatment.

After discontinuation of a strong CYP3A inhibitor, resume at the dose that was taken prior to initiating the strong CYP3A inhibitor.

Special populations

Renal impairment

A dedicated pharmacokinetic study in patients with renal impairment has not been conducted. However, based on available data, ceritinib elimination via the kidney is negligible. Therefore, no dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment. Caution should be used in patients with severe renal impairment as there is no experience with ceritinib in this population (see section 5.2).

Hepatic impairment

A dedicated pharmacokinetic study in patients with hepatic impairment has not been conducted. Based on available data, ceritinib is eliminated primarily via the liver. No dose adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment. Ceritinib is not recommended in patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 5.2).

Elderly (≥65 years)

The limited data on the safety and efficacy of ceritinib in patients aged 65 years and older do not suggest that a dose adjustment is required in elderly patients (see section 5.2). There are no available data on patients over 85 years of age.

Paediatric population

The safety and efficacy of ceritinib in children and adolescents aged up to 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Zykadia is for oral use. The capsules should be administered orally once daily at the same time every day. They should be swallowed whole with water and should not be chewed or crushed. The capsules must be taken on an empty stomach and no food should be eaten for at least two hours before and two hours after the dose is taken (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hepatotoxicity

Cases of hepatotoxicity occurred in less than 1% of patients receiving ceritinib in clinical studies. Increases to grade 3 or 4 ALT elevations were observed in 25% of patients. The majority of cases were manageable with dose interruption and/or dose reduction. Few events required discontinuation of treatment.

Patients should be monitored with liver laboratory tests (including ALT, AST and total bilirubin) prior to the start of treatment, every 2 weeks for the first month of treatment and monthly thereafter. In patients who develop transaminase elevations, more frequent monitoring of liver transaminases and total bilirubin should be carried out as clinically indicated (see sections 4.2 and 4.8). Ceritinib is not recommended for patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.8).

Interstitial lung disease / Pneumonitis

Severe, life-threatening or fatal interstitial lung disease (ILD) / pneumonitis have been observed in patients treated with ceritinib in clinical studies. Most cases improved or resolved with interruption of treatment.

Patients should be monitored for pulmonary symptoms indicative of pneumonitis. Other potential causes of pneumonitis should be excluded, and Zykadia permanently discontinued in patients diagnosed with treatment-related pneumonitis (see sections 4.2 and 4.8).

QT interval prolongation

QTc prolongation has been observed in clinical studies in patients treated with ceritinib (see sections 4.8 and 5.2), which may lead to an increased risk for ventricular tachyarrhythmias (e.g. torsade de pointes) or sudden death.

Use of Zykadia in patients with congenital long QT syndrome should be avoided. The benefits and potential risks of ceritinib should be considered before beginning therapy in patients who have pre-existing bradycardia (heart rate less than 60 beats per minute [bpm]), patients who have a history of or predisposition for QTc prolongation, patients who are taking anti-arrhythmics or other medicinal products that are known to prolong the QT interval and patients with relevant pre-existing cardiac disease and/or electrolyte disturbances. Periodic monitoring with ECGs and periodic monitoring of electrolytes (e.g. potassium) is recommended in these patients. In the event of vomiting, diarrhoea, dehydration or impaired renal function, correct electrolytes as clinically indicated. Zykadia should be permanently discontinued in patients who develop QTc >500 msec or >60 msec change from baseline and torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia. Zykadia should be withheld in patients who develop QTc >500 msec on at least two separate ECGs until recovery to baseline or a QTc ≤480 msec, then reinitiated with dose reduced by one decrement (see sections 4.2, 4.8 and 5.2).

Bradycardia

Asymptomatic cases of bradycardia (heart rate less than 60 bpm) have been observed in 10 out of 525 (1.9%) patients treated with ceritinib in clinical studies.

Use of Zykadia in combination with other agents known to cause bradycardia (e.g. beta blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, clonidine and digoxin) should be avoided as far as possible. Heart rate and blood pressure should be monitored regularly. In cases of symptomatic bradycardia that is not life-threatening, Zykadia should be withheld until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, the use of concomitant medicinal products should be evaluated and the Zykadia dose adjusted if necessary. In the event of life-threatening bradycardia Zykadia should be permanently discontinued if no contributing concomitant medicinal product is identified; however, if associated with a concomitant medicinal product known to cause bradycardia or hypotension, Zykadia should be withheld until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above. If the concomitant medicinal product can be adjusted or discontinued, Zykadia should be reinitiated with dose reduced by two decrements on recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, with frequent monitoring (see sections 4.2 and 4.8).

Gastrointestinal toxicity

In clinical studies with ceritinib, diarrhoea, nausea and vomiting have been very commonly reported; grade 3-4 events of diarrhoea, nausea or vomiting were reported in 12.2% of patients.

Patients should be monitored and managed using standards of care, including anti-diarrhoeals, anti-emetics or fluid replacement, as clinically indicated. Dose interruption and dose reduction should be employed as necessary (see sections 4.2 and 4.8). If vomiting occurs during the course of treatment, the patient should not take an additional dose, but should continue with the next scheduled dose.

Hyperglycaemia

Cases of hyperglycaemia (all grades) have been reported in less than 10% of patients treated with ceritinib in clinical studies; grade 3-4 hyperglycaemia was reported in 5% of patients. The risk of hyperglycaemia was higher in patients with diabetes mellitus and/or concurrent steroid use.

Patients should be monitored for fasting plasma glucose prior to the start of Zykadia treatment and periodically thereafter as clinically indicated. Anti-hyperglycaemic medicinal products should be initiated or optimised as indicated (see sections 4.2 and 4.8).

Lipase and/or amylase elevations

Elevations of lipase and/or amylase have occurred in patients treated with ceritinib in clinical studies. Patients should be monitored for lipase and amylase elevations prior to the start of Zykadia treatment and periodically thereafter as clinically indicated (see sections 4.2 and 4.8). Cases of pancreatitis have been reported in patients treated with ceritinib (see section 4.8).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Agents that may increase ceritinib plasma concentrations

In healthy subjects, co-administration of a single 450 mg ceritinib dose with ketoconazole (200 mg twice daily for 14 days), a strong CYP3A/P-gp inhibitor, resulted in 2.9-fold and 1.2-fold increase in ceritinib AUC_{inf} and C_{max}, respectively, compared to when ceritinib was given alone. The steady-state AUC of ceritinib at reduced doses after co-administration with ketoconazole 200 mg twice daily for 14 days was predicted by simulations to be similar to the steady-state AUC of ceritinib alone. If it is not possible to avoid concomitant use with strong CYP3A inhibitors (including, but not limited to, ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole and nefazodone), reduce the ceritinib dose by approximately one third, rounded to the nearest multiple of the 150 mg dosage strength. After discontinuation of a strong CYP3A inhibitor, resume the ceritinib dose that was taken prior to initiating the strong CYP3A inhibitor.

Based on *in vitro* data, ceritinib is a substrate of the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp). If ceritinib is administered with medicinal products that inhibit P-gp, an increase in ceritinib concentration is likely. Caution should be exercised with concomitant use of P-gp inhibitors and ADRs carefully monitored.

Agents that may decrease ceritinib plasma concentrations

In healthy subjects, co-administration of a single 750 mg ceritinib dose with rifampicin (600 mg daily for 14 days), a strong CYP3A/P-gp inducer, resulted in 70% and 44% decreases in ceritinib AUC_{inf} and C_{max}, respectively, compared to when ceritinib was given alone. Co-administration of ceritinib with strong CYP3A/P-gp inducers decreases ceritinib plasma concentrations. Concomitant use of strong CYP3A inducers should be avoided; this includes, but is not limited to, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin and St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Caution should be exercised with concomitant use of P-gp inducers. Gastric acid-reducing agents (e.g. proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists, antacids) may alter the solubility of ceritinib and reduce its bioavailability as ceritinib demonstrates pH-dependent solubility and becomes poorly soluble as pH increases *in vitro*. A dedicated study to evaluate the effect of gastric acid-reducing agents on the bioavailability of ceritinib has not been conducted.

Agents whose plasma concentration may be altered by ceritinib

Based on *in vitro* data, ceritinib competitively inhibits the metabolism of a CYP3A substrate, midazolam, and a CYP2C9 substrate, diclofenac. Time-dependent inhibition of CYP3A was also observed. The steady-state C_{max} value of ceritinib at the recommended clinical dose of 750 mg daily may exceed the K_i values for CYP3A and CYP2C9, suggesting that ceritinib could inhibit the clearance of other medicinal products metabolised by these enzymes at clinically relevant concentrations. Dose reduction may be needed for co-administered medicinal products that are predominantly metabolised by CYP3A and CYP2C9. Co-administration of ceritinib with CYP3A substrates known to have narrow therapeutic indices (e.g. astemizole, cisapride, ciclosporin, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, tacrolimus, alfentanil and sirolimus) and CYP2C9 substrates known to have narrow therapeutic indices (e.g. phenytoin and warfarin) should be avoided.

Based on *in vitro* data, ceritinib also inhibits CYP2A6 and CYP2E1 at clinically relevant concentrations. Therefore, ceritinib may have the potential to increase plasma concentrations of co-administered medicinal products that are predominantly metabolised by these enzymes. Caution should be exercised with concomitant use of CYP2A6 and CYP2E1 substrates and ADRs carefully monitored.

A risk for induction of other PXR regulated enzymes apart from CYP3A4 cannot be completely excluded. The effectiveness of concomitant administration of oral contraceptives may be reduced.

Agents that are substrates of transporters

Based on *in vitro* data, ceritinib does not inhibit apical efflux transporter MRP2, hepatic uptake transporters OATP1B1 or OATP1B3, renal organic anion uptake transporters OAT1 and OAT3, or the organic cation uptake transporters OCT1 or OCT2 at clinically relevant concentrations. Therefore, clinical drug-drug interactions as a result of ceritinib-mediated inhibition of substrates for these transporters are unlikely to occur. Based on *in vitro* data, ceritinib is predicted to inhibit intestinal P-gp and BCRP at clinically relevant concentrations. Therefore, ceritinib may have the potential to increase plasma concentrations of co-administered medicinal products transported by these proteins. Caution should be exercised with concomitant use of BCRP substrates (e.g. rosuvastatin, topotecan, sulfasalazine) and P-gp substrates (digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) and ADRs carefully monitored.

Pharmacodynamic interactions

In clinical studies, QT prolongation was observed with ceritinib. Therefore, ceritinib should be used with caution in patients who have or may develop prolongation of the QT interval, including those patients taking anti-arrhythmic medicinal products such as class I (e.g. quinidine, procainamide, disopyramide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-arrhythmics or other medicinal products that may lead to QT prolongation such as astemizole, domperidone, droperidol, chloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone, cisapride and moxifloxacin. Monitoring of the QT interval is indicated in the event of combinations of such medicinal products (see sections 4.2 and 4.4).

Food/drink interactions

The bioavailability of ceritinib is increased in the presence of food depending on the fat content in the meal (see section 5.2). Ceritinib should be taken on an empty stomach. No food should be eaten for at least two hours before and two hours after the dose is taken.

Patients should be instructed to avoid grapefruit and grapefruit juice as they may inhibit CYP3A in the gut wall and may increase the bioavailability of ceritinib.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be advised to use a highly effective method of contraception while taking Zykadia and for up to 3 months after discontinuing treatment (see section 4.5).

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of ceritinib in pregnant women.

Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Zykadia should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with ceritinib.

Breast-feeding

It is unknown whether ceritinib/metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborn/infant cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue/abstain from Zykadia therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman (see section 5.3).

Fertility

The potential for Zykadia to cause infertility in male and female patients is unknown (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Zykadia has minor influence on the ability to drive or use machines. Caution should be exercised when driving or using machines during treatment as patients may experience fatigue or vision disorders.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The data described below reflect exposure to Zykadia in 525 patients with tumours confirmed to have genetic abnormalities in ALK (515 ALK-positive NSCLC patients and 10 non-NSCLC patients) and treated at the dose of 750 mg in four open-label, single-arm clinical studies.

The median duration of exposure to Zykadia was 33.0 weeks (range: 0.3 to 106.1 weeks).

ADRs with an incidence of $\geq 10\%$ were diarrhoea, nausea, vomiting, fatigue, liver laboratory test abnormalities, abdominal pain, decreased appetite, constipation, rash, blood creatinine increased, oesophageal disorder and anaemia.

Grade 3-4 ADRs with an incidence of $\geq 5\%$ were liver laboratory test abnormalities, fatigue, diarrhoea, nausea and hyperglycaemia.

Tabulated list of ADRs

Table 2 shows the frequency category of ADRs reported for Zykadia in patients treated at the starting dose of 750 mg in four clinical studies.

ADRs are listed according to MedDRA system organ class. Within each system organ class, the ADRs are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category using the following convention (CIOMS III) is also provided for each ADR: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2 ADRs in patients treated with Zykadia at a dose of 750 mg

System organ class Preferred term	Zykadia N=525 %	Frequency category
Blood and lymphatic system disorders		
Anaemia	11.4	Very common
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	41.1	Very common
Hyperglycaemia	7.8	Common
Hypophosphataemia	5.3	Common
Eye disorders		
Vision disorder ^a	7.4	Common
Cardiac disorders		
Pericarditis ^b	5.9	Common
Bradycardia ^c	1.9	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Pneumonitis ^d	3.2	Common
Gastrointestinal disorders		
Diarrhoea	83.8	Very common
Nausea	79.8	Very common
Vomiting	62.9	Very common
Abdominal pain ^e	48.2	Very common
Constipation	25.1	Very common
Oesophageal disorder ^f	15.0	Very common
Pancreatitis	0.4	Uncommon
Hepatobiliary disorders		
Abnormal liver function tests ^g	2.1	Common
Hepatotoxicity ^h	0.6	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash ⁱ	19.0	Very common
Renal and urinary disorders		
Renal failure ^j	2.1	Common
Renal impairment ^k	1.3	Common

General disorders and administration site conditions		
Fatigue ^l	50.5	Very common
Investigations		
Liver laboratory test abnormalities ^m	50.5	Very common
Blood creatinine increased	17.7	Very common
Electrocardiogram QT prolonged	6.5	Common
Lipase increased	4.6	Common
Amylase increased	4.6	Common
Includes cases reported within the clustered terms:		
^a	Vision disorder (vision impairment, vision blurred, photopsia, vitreous floaters, visual acuity reduced, accommodation disorder, presbyopia)	
^b	Pericarditis (pericardial effusion, pericarditis)	
^c	Bradycardia (bradycardia, sinus bradycardia)	
^d	Pneumonitis (interstitial lung disease, pneumonitis)	
^e	Abdominal pain (abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort, epigastric discomfort)	
^f	Oesophageal disorder (dyspepsia, gastro-oesophageal reflux disease, dysphagia)	
^g	Abnormal liver function test (hepatic function abnormal, hyperbilirubinaemia)	
^h	Hepatotoxicity (drug-induced liver injury, hepatitis cholestatic, hepatocellular injury, hepatotoxicity)	
ⁱ	Rash (rash, dermatitis acneiform, rash maculopapular)	
^j	Renal failure (renal failure acute, renal failure)	
^k	Renal impairment (azotaemia, renal impairment)	
^l	Fatigue (fatigue, asthenia)	
^m	Liver laboratory test abnormalities (alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, blood bilirubin increased, transaminases increased, hepatic enzyme increased, liver function test abnormal)	

Elderly (≥65 years)

Across four clinical studies, 89 out of 525 patients (17.0%) treated with Zykadia were aged 65 years or older. The safety profile in patients aged 65 years or older was similar to that in patients less than 65 years of age (see section 4.2). There are no safety data in patients older than 85 years of age.

Hepatotoxicity

Concurrent elevations of ALT greater than 3× ULN and total bilirubin greater than 2× ULN without elevated alkaline phosphatase have been observed in less than 1% of patients in clinical studies with ceritinib. Increases to grade 3 or 4 ALT elevations were observed in 25% of patients receiving ceritinib. Hepatotoxicity events were managed with dose interruptions or reductions in 34.3% of patients. Less than 1% of patients required permanent discontinuation of treatment in clinical studies with ceritinib (see section 4.4). Ceritinib is not recommended in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 4.2).

Liver laboratory tests including ALT, AST and total bilirubin should be performed prior to the start of treatment, every 2 weeks for the first month and monthly thereafter, with more frequent testing for grade 2, 3 or 4 elevations. Patients should be monitored for liver laboratory test abnormalities and managed as recommended in sections 4.2 and 4.4.

Gastrointestinal effects

Nausea, diarrhoea and vomiting were the most commonly reported gastrointestinal events. Grade 3 or 4 events of diarrhoea, nausea or vomiting were reported in 12.2% of patients. Gastrointestinal events were managed primarily with concomitant medicinal products including anti-emetic/anti-diarrhoeal medicinal products (in 84.8% of patients) and/or with dose reduction or interruption (in 33.0% of patients). Gastrointestinal events led to discontinuation in 0.6% of patients. Patients should be managed as recommended in sections 4.2 and 4.4.

QT interval prolongation

QTc prolongation has been observed in patients treated with ceritinib. Across the four clinical studies, 6.5% of patients treated with ceritinib had events of QT prolongation (any grade), including grade 3 or 4 events in 0.8% of patients. These events required dose reduction or interruption in 1% of patients and led to discontinuation in 0.2% of patients.

Treatment with ceritinib is not recommended in patients who have congenital long QT syndrome or who are taking medicinal products known to prolong the QTc interval (see sections 4.4 and 4.5). Particular care should be exercised when administering ceritinib to patients with an increased risk of experiencing torsade de pointes during treatment with a QTc-prolonging medicinal product.

Patients should be monitored for QT prolongation and managed as recommended in sections 4.2 and 4.4.

Bradycardia

Across the four clinical studies, bradycardia and/or sinus bradycardia (heart rate less than 60 bpm) events (all grade 1) were reported in 1.9% of patients. None of these events led to dose reduction or interruption or to discontinuation of ceritinib treatment. The use of concomitant medicinal products associated with bradycardia should be carefully evaluated. Patients who develop symptomatic bradycardia should be managed as recommended in sections 4.2 and 4.4.

Interstitial lung disease / Pneumonitis

Severe, life-threatening, or fatal interstitial lung disease (ILD) / pneumonitis have been observed in patients treated with ceritinib. Across the four clinical studies, any grade ILD/pneumonitis has been reported in 3.2% of patients treated with ceritinib, and grade 3 or 4 events have been reported in 1.9% of patients. These events required dose reduction or interruption in 1.9% of patients and led to discontinuation in 1.1% of patients. Patients with pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis should be monitored. Other potential causes of ILD/pneumonitis should be excluded (see sections 4.2 and 4.4).

Hyperglycaemia

Hyperglycaemia (all grades) was reported in 7.8% of patients treated with ceritinib across the four clinical studies; grade 3 or 4 events were reported in 5.0% of patients. These events required dose reduction or interruption in 1.3% of patients and led to discontinuation in 0.2% of patients. The risk of hyperglycaemia was higher in patients with diabetes mellitus and/or concurrent steroid use. Monitoring of fasting serum glucose is required prior to the start of ceritinib treatment and periodically thereafter as clinically indicated. Administration of anti-hyperglycaemic medicinal products should be initiated or optimised as indicated (see sections 4.2 and 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no reported experience with overdose in humans. General supportive measures should be initiated in all cases of overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic and immunomodulating agents, ATC code: L01XE28.

Mechanism of action

Ceritinib is an orally highly selective and potent ALK inhibitor. Ceritinib inhibits autophosphorylation of ALK, ALK-mediated phosphorylation of downstream signalling proteins and proliferation of ALK-dependent cancer cells both *in vitro* and *in vivo*.

ALK translocation determines expression of the resulting fusion protein and consequent aberrant ALK signaling in NSCLC. In the majority of NSCLC cases, EML4 is the translocation partner for ALK; this generates an EML4-ALK fusion protein containing the protein kinase domain of ALK fused to the N-terminal part of EML4. Ceritinib was demonstrated to be effective against EML4-ALK activity in a NSCLC cell line (H2228), resulting in inhibition of cell proliferation *in vitro* and regression of tumours in H2228-derived xenografts in mouse and rat.

Clinical efficacy and safety

The use of Zykadia in the treatment of ALK-positive NSCLC patients previously treated with an ALK inhibitor was investigated in two global, multicentre, open-label, single-arm studies (Study A and Study B). Comparative efficacy data from randomised clinical studies are not yet available.

The primary efficacy endpoint for these studies was overall response rate (ORR), defined as the proportion of patients with best response of complete response (CR) or partial response (PR) confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after the criteria for response was first met. Additional evaluations included duration of response (DOR) and progression-free survival (PFS) by investigator and blinded independent review committee (BIRC) assessment, and overall survival (OS). Tumour evaluations were performed according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.0 in Study A and RECIST 1.1 in Study B.

Study A was a phase 1 study which included a dose-escalation phase and an expansion phase, at the recommended dose of 750 mg. All patients enrolled in the study had locally advanced or metastatic malignancy that had progressed despite standard therapy. A total of 246 ALK-positive NSCLC patients were enrolled who were treated at a Zykadia dose of 750 mg: 163 who had received prior treatment with an ALK inhibitor and 83 who were ALK inhibitor naïve.

Of the 163 ALK-positive NSCLC patients who had received prior treatment with an ALK inhibitor, the median age was 52 years (range: 24-80 years); 86.5% of patients were younger than 65 years. A total of 54% of patients were female. The majority of patients were Caucasian (66.3%) or Asian (28.8%). The vast majority of patients had adenocarcinoma (93.3%) and had either never been or were former smokers (96.9%). All of the patients were treated with at least one regimen prior to enrolment into the study, 16.0% with one prior regimen, and 84% with two or more regimens.

Study B was a phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of 750 mg ceritinib in patients with locally advanced or metastatic ALK-positive NSCLC. Study B involved 140 patients who had been previously treated with 1-3 lines of cytotoxic chemotherapy followed by treatment with crizotinib, and who had then progressed on crizotinib.

In Study B, the median age was 51 years (range: 29-80 years); 87.1% of patients were younger than 65 years. A total of 50.0% of patients were female. The majority of patients were Caucasian (60.0%) or Asian (37.9%). The vast majority of patients had adenocarcinoma (92.1%).

Main efficacy results from Studies A and B

The main efficacy data for both studies are summarised in Table 3. Overall survival (OS) data were not yet mature at the time of the analysis in Studies A and B.

Table 3 ALK-positive advanced NSCLC - overview of efficacy results from Studies A and B

	Study A ceritinib 750 mg N=163	Study B ceritinib 750 mg N=140
Duration of follow-up	10.2	7.4
Median (months) (min – max)	(0.1 – 24.1)	(0.1 – 14.0)
Overall response rate		
Investigator		
n (%)	92 (56.4)	52 (37.1)
(95% CI)	(48.5, 64.2)	(29.1, 45.7)
BIRC		
n (%)	75 (46.0)	48 (34.3)
(95% CI)	(38.2, 54.0)	(26.5, 42.8)
Duration of response*		
Investigator		
Median (months)	8.3	9.2
(95% CI)	(6.8, 9.7)	(5.6, NE)
BIRC		
Median (months)	8.8	9.2
(95% CI)	(6.0, 13.1)	(5.5, NE)
Progression-free survival		
Investigator		
Median (months)	6.9	5.7
(95% CI)	(5.6, 8.7)	(5.3, 7.4)
BIRC		
Median (months)	7.0	6.1
(95% CI)	(5.7, 8.6)	(5.4, 7.4)
Overall survival		
Median (months)	16.7	14.0
(95% CI)	(14.8, NE)	(10.3, 14.0)
NE = not estimable		
Study A: Responses assessed using RECIST 1.0		
Study B: Responses assessed using RECIST 1.1		
*Includes only patients with confirmed CR, PR		

Patients with brain metastases

In Studies A and B, brain metastases were seen in 60.1% and 71.4% of patients, respectively. The ORR, DOR and PFS (by BIRC assessment) for patients with brain metastases at baseline were in line with those reported for the overall population of these studies.

Non-adenocarcinoma histology

Limited information is available in ALK-positive NSCLC patients with non-adenocarcinoma histology.

Elderly

Limited efficacy data are available in elderly patients. No efficacy data are available in patients over 85 years of age.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Zykadia in all subsets of the paediatric population in lung carcinoma (small cell and non-small cell carcinoma) (see section 4.2 for information on paediatric use).

Conditional approval

This medical product has been authorised under a so-called “conditional approval” scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited.

The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Peak plasma levels (C_{max}) of ceritinib are achieved approximately 4 to 6 hours after oral administration in patients. Oral absorption was estimated to be $\geq 25\%$ based on metabolite percentages in the faeces. The absolute bioavailability of ceritinib has not been determined.

Systemic exposure to ceritinib is increased when administered with food. Ceritinib AUC_{inf} values were approximately 58% and 73% higher (C_{max} approximately 43% and 41% higher) when administered with a low fat meal and a high fat meal, respectively.

After single oral administration of ceritinib in patients, plasma exposure to ceritinib, as represented by C_{max} and AUC_{last} , increased dose-proportionally over the 50 to 750 mg dose range. In contrast with single-dose data, pre-dose concentration (C_{min}) after repeated daily dosing appeared to increase in a greater than dose-proportional manner.

Distribution

Binding of ceritinib to human plasma proteins *in vitro* is approximately 97% in a concentration independent manner, from 50 ng/ml to 10,000 ng/ml. Ceritinib also has a slight preferential distribution to red blood cells, relative to plasma, with a mean *in vitro* blood-to-plasma ratio of 1.35. *In vitro* studies suggest that ceritinib is a substrate for P-glycoprotein (P-gp), but not of breast cancer resistance protein (BCRP) or multi-resistance protein 2 (MRP2). The *in vitro* apparent passive permeability of ceritinib was determined to be low.

In rats, ceritinib crosses the intact blood brain barrier with a brain-to-blood exposure (AUC_{inf}) ratio of about 15%. There are no data related to brain-to-blood exposure ratio in humans.

Biotransformation

In vitro studies demonstrated that CYP3A was the major enzyme involved in the metabolic clearance of ceritinib.

Following a single oral administration of radioactive ceritinib dose at 750 mg, ceritinib was the main circulating component in human plasma. A total of 11 metabolites were found circulating in plasma at low levels with mean contribution to the radioactivity AUC of $\leq 2.3\%$ for each metabolite. Main biotransformation pathways identified in healthy subjects included mono-oxygenation, O-dealkylation, and N-formylation. Secondary biotransformation pathways involving the primary biotransformation products included glucuronidation and dehydrogenation. Addition of a thiol group to O-dealkylated ceritinib was also observed.

Elimination

Following single oral doses of ceritinib, the geometric mean apparent plasma terminal half-life ($T_{1/2}$) of ceritinib ranged from 31 to 41 hours in patients over the 400 to 750 mg dose range. Daily oral dosing of ceritinib results in achievement of steady-state by approximately 15 days and remains stable afterwards, with a geometric mean accumulation ratio of 6.2 after 3 weeks of daily dosing. The geometric mean apparent clearance (CL/F) of ceritinib was lower at steady-state (33.2 litres/hour) after 750 mg daily oral dosing than after a single 750 mg oral dose (88.5 litres/hour), suggesting that ceritinib demonstrates non-linear pharmacokinetics over time.

The primary route of excretion of ceritinib and its metabolites is in the faeces. Recovery of unchanged ceritinib in the faeces accounts for a mean 68% of an oral dose. Only 1.3% of the administered oral dose is recovered in the urine.

Special populations

Hepatic impairment

A dedicated pharmacokinetic study in patients with hepatic impairment has not been conducted. Based on available data, ceritinib is eliminated primarily via the liver. Therefore, hepatic impairment may increase ceritinib plasma concentrations.

Based on a population pharmacokinetic analysis of 48 patients with mild hepatic impairment (total bilirubin $\leq$ ULN and AST $>$ ULN or total bilirubin >1.0 to 1.5 times ULN and any AST) and 254 patients with normal hepatic function (total bilirubin $\leq$ ULN and AST $\leq$ ULN), ceritinib exposures were similar in patients with mild hepatic impairment and normal hepatic function. Dose adjustment is not recommended for patients with mild hepatic impairment based on the results of a population pharmacokinetic analysis. The pharmacokinetics of ceritinib have not been studied in patients with moderate to severe hepatic impairment. Ceritinib is not recommended in these patients (see section 4.2).

Renal impairment

A dedicated pharmacokinetic study in patients with renal impairment has not been conducted. Based on available data, ceritinib elimination via the kidney is negligible (1.3% of a single oral administered dose).

Based on a population pharmacokinetic analysis of 97 patients with mild renal impairment (CL_{cr} 60 to <90 ml/min), 22 patients with moderate renal impairment (CL_{cr} 30 to <60 ml/min) and 183 patients with normal renal function (≥ 90 ml/min), ceritinib exposures were similar in patients with mild and moderate renal impairment and normal renal function, suggesting that no dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment. Patients with severe renal impairment (CL_{cr} <30 ml/min) were not included in the clinical studies of Zykadia (see section 4.2).

Effects of age, gender, and race

Population pharmacokinetic analyses showed that age, gender and race had no clinically meaningful influence on ceritinib exposure.

Cardiac electrophysiology

The potential for QT interval prolongation of ceritinib was assessed in four clinical studies with Zykadia. Serial ECGs were collected following a single dose and at steady-state to evaluate the effect of ceritinib on the QT interval. A central analysis of ECG data demonstrated new QTc >500 msec in one patient (0.2%). There were 23 patients (4.4%) with a QTc increase from baseline >60 msec. A concentration-QTc response analysis based on the data from Study A demonstrated that at average steady-state concentrations the upper bound of the 2-sided 90% CI for QTc increase from baseline was 16 msec at Zykadia 750 mg. A pharmacokinetic analysis suggested that ceritinib causes concentration-dependent increases in QTc (see section 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Safety pharmacology studies indicate that ceritinib is unlikely to interfere with vital functions of the respiratory and central nervous systems. *In vitro* data show that the IC₅₀ for the inhibitory effect of ceritinib on the hERG potassium channel was 0.4 micromolar. An *in vivo* telemetry study in monkeys showed a modest QT prolongation in 1 of 4 animals after receiving the highest dose of ceritinib. ECG studies in monkeys after 4- or 13-weeks of dosing with ceritinib have not shown QT prolongation or abnormal ECGs.

The micronucleus test in TK6 cells was positive. No signs of mutagenicity or clastogenicity were observed in other *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies with ceritinib. Therefore, genotoxic risk is not expected in humans.

Carcinogenicity studies have not been performed with ceritinib.

Reproductive toxicology studies (i.e. embryo-foetal development studies) in pregnant rats and rabbits indicated no foetotoxicity or teratogenicity after dosing with ceritinib during organogenesis; however, maternal plasma exposure was less than that observed at the recommended dose of 750 mg in clinical trials. Formal non-clinical studies on the potential effects of ceritinib on fertility have not been conducted.

The principal toxicity related to ceritinib administration in rats and monkeys was inflammation of the extra-hepatic bile ducts accompanied by increased neutrophil counts in the peripheral blood. Mixed cell/neutrophilic inflammation of the extra-hepatic ducts extended to the pancreas and/or duodenum at higher doses. Gastrointestinal toxicity was observed in both species characterised by body weight loss, decreased food consumption, emesis (monkey), diarrhoea and, at high doses, by histopathological lesions including erosion, mucosal inflammation and foamy macrophages in the duodenal crypts and submucosa. The liver was also affected in both species, at exposures that approximate clinical exposures at the recommended dose of 750 mg, and included minimal increases in liver transaminases in a few animals and vacuolation of the intra-hepatic bile duct epithelium. Alveolar foamy macrophages (confirmed phospholipidosis) were seen in the lungs of rats, but not in monkeys, and the lymph nodes of rats and monkeys had macrophage aggregates. Target organ effects showed partial to complete recovery.

Effects on the thyroid were observed in both rat (mild increases in thyroid stimulating hormone and triiodothyronine / thyroxine T3/T4 concentrations with no microscopic correlate) and monkey (depletion of colloid in males in 4-week study, and one monkey at high dose with diffuse follicular cell hyperplasia and increased thyroid stimulating hormone in 13-week study). As these non-clinical effects were mild, variable and inconsistent, the relationship between ceritinib and thyroid gland changes in animals is unclear.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Microcrystalline cellulose
Low substituted-hydroxypropylcellulose
Sodium starch glycolate (type A)
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous

Capsule shell

Gelatin
Indigotine (E132)
Titanium dioxide (E171)

Printing ink

Shellac (bleached, de-waxed) glaze 45%
Iron oxide black (E172)
Propylene glycol
Ammonium hydroxide 28%

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) – Alu blisters containing 10 hard capsules.

Multipacks containing 150 (3 packs of 50) hard capsules and unit packs containing 40 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/999/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

06.05.2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**
- E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic safety update reports

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to further confirm the efficacy of ceritinib in the treatment of patients previously treated with crizotinib, the MAH should submit the final results of the phase III efficacy study A2303 comparing ceritinib to chemotherapy.	30 September 2018
In order to further confirm the efficacy of ceritinib in the treatment of patients previously treated with crizotinib, the MAH should submit the final results of the phase II single-arm efficacy study A2201.	30 June 2016

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF UNIT PACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zykadia 150 mg hard capsules
Ceritinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 150 mg ceritinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

40 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/15/999/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Zykadia 150 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON OF MULTIPACK (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zykadia 150 mg hard capsules
Ceritinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 150 mg ceritinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

Multipack: 150 (3 packs of 50) hard capsules.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/15/999/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Zykadia 150 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zykadia 150 mg hard capsules
Ceritinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 150 mg ceritinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

50 hard capsules. Component of a multipack. Cannot be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/15/999/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Zykadia 150 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zykadia 150 mg hard capsules
Ceritinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Zykadia 150 mg hard capsules Ceritinib

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Zykadia is and what it is used for
2. What you need to know before you take Zykadia
3. How to take Zykadia
4. Possible side effects
5. How to store Zykadia
6. Contents of the pack and other information

1. What Zykadia is and what it is used for

What Zykadia is

Zykadia is a cancer medicine that contains the active substance ceritinib. It is used to treat adults with advanced stages of a form of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC). Zykadia is only given to patients whose disease is due to a defect in a gene called ALK (anaplastic lymphoma kinase).

How Zykadia works

In patients with ALK defects, an abnormal protein is produced that stimulates the growth of the cancer cells. Zykadia blocks the action of this abnormal protein and thus slows down the growth and spread of NSCLC.

If you have any questions about how Zykadia works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor or pharmacist.

2. What you need to know before you take Zykadia

Do not take Zykadia:

- if you are allergic to ceritinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Zykadia:

- if you have problems with your liver.
- if you have problems with your lungs or problems breathing.
- if you have problems with your heart, including reduced heart rate, or if the results of an electrocardiogram (ECG) have shown that you have an abnormality of the electrical activity of your heart known as “prolonged QT interval”.
- if you have diabetes (high level of sugar in your blood).
- if you have problems with your pancreas.
- if you are currently taking steroids.

Tell your doctor or pharmacist immediately if you get any of the following signs or symptoms during treatment with Zykadia:

- tiredness, itchy skin, yellowing of your skin or the whites of your eyes, nausea (feeling sick) or vomiting, decreased appetite, pain on the right side of your abdomen (belly), dark or brown urine, bleeding or bruising more easily than normal. These may be signs or symptoms of liver problems.
- new or worsening cough with or without mucus, fever, chest pain, trouble breathing or shortness of breath. These may be symptoms of lung problems.
- chest pain or discomfort, changes in your heartbeat (fast or slow), light-headedness, fainting, dizziness, blue discoloration of your lips, shortness of breath, swelling of your lower limbs or skin. These may be signs or symptoms of heart problems.
- severe diarrhoea, nausea or vomiting. These are symptoms of digestive problems.
- excessive thirst or increased frequency of urination. These may be symptoms of a high level of sugar in the blood.

Your doctor may need to adjust your treatment or stop Zykadia temporarily or permanently.

Blood tests during treatment with Zykadia

Your doctor should perform blood tests before you start treatment, every 2 weeks for the first month of treatment and every month during treatment. The purpose of these tests is to check your liver function. Your doctor should also perform blood tests to check the functioning of your pancreas and the level of sugar in your blood before you start treatment with Zykadia and regularly during treatment.

Children and adolescents

The use of Zykadia in children and adolescents up to 18 years of age is not recommended.

Other medicines and Zykadia

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without a prescription such as vitamins or herbal supplements, because they might interact with Zykadia. It is particularly important that you mention any of the following medicines.

Medicines which may increase the risk of side effects with Zykadia:

- medicines used to treat AIDS/HIV (e.g. ritonavir, saquinavir).
- medicines used to treat infections. These include medicines that treat fungal infections (antifungals such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) and medicines that treat certain types of bacterial infection (antibiotics such as telithromycin).

The following medicines may reduce the effectiveness of Zykadia:

- St. John's Wort, a herbal medicine used to treat depression.
- medicines used to stop seizures or fits (anti-epileptics such as phenytoin, carbamazepine, or phenobarbital).
- medicines used to treat tuberculosis (e.g. rifampicin, rifabutin).

Zykadia may increase the side effects associated with the following medicines:

- medicines used to treat irregular heartbeat or other heart problems (e.g. amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol, dofetilide, ibutilide and digoxin).
- medicines used to treat stomach problems (e.g. cisapride).
- medicines used to treat mental health problems (e.g. haloperidol, droperidol, pimozide).
- medicines used to treat depression (e.g. nefazodone).
- midazolam, a medicine used to treat acute seizures or as a sedative before or during surgery or medical procedures.
- warfarin and dabigatran, medicines used to prevent blood clots.
- diclofenac, a medicine used to treat joint pain and inflammation.
- alfentanil and fentanyl, medicines used to treat severe pain.
- astemizole, an antihistamine medicine used to prevent allergies.
- ciclosporin, sirolimus and tacrolimus, medicines used in organ transplantation to prevent transplant organ rejection.
- ergotamine, a medicine used to treat migraine.
- domperidone, a medicine used to treat nausea and vomiting.
- moxifloxacin and clarithromycin, medicines used to treat bacterial infections.
- methadone, a medicine used to treat pain and for the treatment of opioid dependence.
- chloroquine and halofantrine, medicines used to treat malaria.
- topotecan, a medicine used to treat certain types of cancer.
- colchicine, a medicine used to treat gout.
- pravastatine and rosuvastatine, medicines used to reduce cholesterol levels.
- sulfasalazine, a medicine used to treat inflammatory bowel disease or rheumatoid arthritis.

Ask your doctor or pharmacist if you are not sure whether your medicine is one of the medicines listed above.

These medicines should be used with care or may need to be avoided during your treatment with Zykadia. If you are taking any of these, your doctor might need to prescribe an alternative medicine for you.

You should also tell your doctor if you are already taking Zykadia and you are prescribed a new medicine that you have not already taken at the same time as Zykadia.

Oral contraceptives

If you take Zykadia whilst using oral contraceptives, the oral contraceptives may become ineffective.

Zykadia with food and drink

You should not eat grapefruit or drink grapefruit juice during treatment. It may make the amount of Zykadia in your blood increase to a harmful level.

Pregnancy and breast-feeding

You must use a highly effective method of birth control during treatment with Zykadia and for 3 months after stopping treatment. Talk to your doctor about the birth control methods that may be right for you.

Zykadia is not recommended during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the baby. If you are pregnant, think you might be pregnant or plan to become pregnant, ask your doctor for advice. Your doctor will discuss with you the potential risks of taking Zykadia during pregnancy.

Zykadia should not be used during breast-feeding. You and your doctor will decide together whether you should breast-feed or take Zykadia. You should not do both.

Driving and using machines

You should take special care when driving and using machines when taking Zykadia as you may experience visual disturbances or tiredness.

3. How to take Zykadia

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

How much to take

The recommended dose is 750 mg (five capsules) once daily. Your doctor will tell you exactly how many capsules you need to take. Do not change the dose without talking to your doctor.

- Take Zykadia once a day at about the same time each day.
- Take the capsules on an empty stomach. Do not eat any food for at least two hours before taking the dose and at least two hours after taking it.
- Swallow the capsules whole with water. Do not chew or crush them.
- If you have to vomit after you swallow the Zykadia capsules, do not take any more capsules until your next scheduled dose.

How long to take Zykadia

- Continue taking Zykadia for as long as your doctor tells you.
- This is a long-term treatment, possibly lasting for months. Your doctor will monitor your condition to see that the treatment is having the desired effect.

If you have questions about how long to take Zykadia, talk to your doctor or pharmacist.

If you take more Zykadia than you should

If you accidentally take too many capsules, or if someone else accidentally takes your medicine, contact a doctor or hospital for advice immediately. Medical treatment may be necessary.

If you forget to take Zykadia

What to do if you forget to take a dose depends on how long it is until your next dose.

- If your next dose is in 12 hours or more, take the missed capsules as soon as you remember. Then take the next capsules at the usual time.
- If your next dose is in less than 12 hours, skip the missed capsules. Then take the next capsules at the usual time.

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Zykadia

Do not stop taking this medicine before talking to your doctor. If you have any questions contact your doctor right away.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

STOP taking Zykadia and seek medical help immediately if you experience any of the following, which may be signs of an allergic reaction:

- Difficulty in breathing or swallowing
- Swelling of the face, lips, tongue or throat
- Severe itching of the skin, with a red rash or raised bumps

Some side effects could be serious

If you experience any of the following side effects, tell your doctor or pharmacist immediately:

- Chest pain or discomfort, changes in your heartbeat (fast or slow), light-headedness, fainting, dizziness, blue discoloration of your lips, shortness of breath, swelling of your lower limbs or skin (potential signs or symptoms of heart problems)
- New or worsening cough with or without mucus, fever, chest pain, trouble breathing or shortness of breath (potential signs of lung problems)
- Tiredness, itchy skin, yellowing of your skin or the whites of your eyes, nausea (feeling sick) or vomiting, decreased appetite, pain on the right side of your abdomen (belly), dark or brown urine, bleeding or bruising more easily than normal (potential signs or symptoms of liver problems)
- Severe diarrhoea, nausea or vomiting
- Excessive thirst, increased frequency of urination (symptoms of high level of glucose in the blood)
- Severe upper stomach pain (sign of inflammation of the pancreas, also known as pancreatitis)

Other possible side effects

Other side effects are listed below. If these side effects become severe, please tell your doctor or pharmacist.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Tiredness (fatigue)
- Abnormal results of blood tests to check liver function (high levels of enzymes called alanine aminotransferase and/or aspartate aminotransferase and/or gamma glutamyltransferase, high levels of bilirubin)
- Abdominal pain
- Decreased appetite
- Constipation
- Rash
- Abnormal results of blood tests to check kidney function (high level of creatinine)
- Heartburn (potential sign of a disorder of the digestive tract)
- Reduction in the number of red blood cells, known as anaemia

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Vision problems
- Low level of phosphate in the blood (this would be detected during blood tests)
- High level of enzymes called lipase and/or amylase in the blood (this would be detected during blood tests)
- Significantly decreased urine flow (potential sign of a kidney problem)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Zykadia

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- This medicine does not require any special storage conditions.
- Do not use this medicine if you notice any damage to the packaging or if there are any signs of tampering.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Zykadia contains

- The active substance of Zykadia is ceritinib. Each hard capsule contains 150 mg of ceritinib.
- The other ingredients are:
 - Capsule contents: silica, colloidal anhydrous, low substituted-hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate and microcrystalline cellulose.
 - Capsule shell: gelatin, indigotine (E132) and titanium dioxide (E171).
 - Printing ink: Shellac (bleached, de-waxed) glaze 45%, iron oxide black (E172), propylene glycol and ammonium hydroxide 28%.

What Zykadia looks like and contents of the pack

Zykadia hard capsules have a white opaque body and blue opaque cap, with “LDK 150MG” imprinted on the cap and “NVR” on the body. They contain white to almost white powder.

The capsules are provided in blisters and are available in packs containing 40 capsules or in multipacks containing 150 capsules (3 packs of 50). Not all pack sizes may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

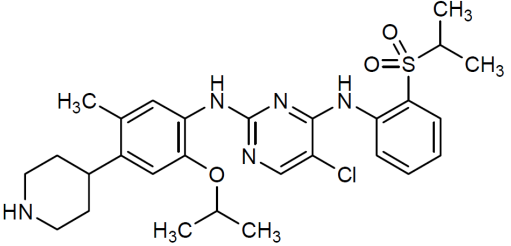
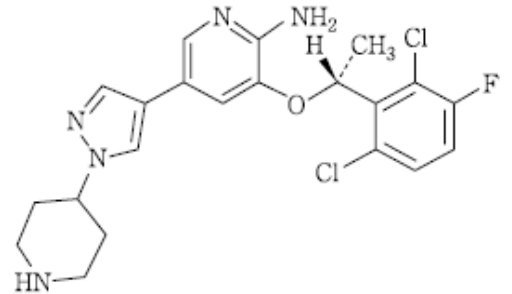
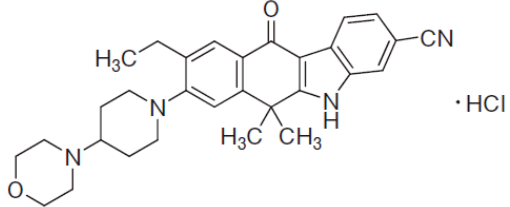
This medicine has been given “conditional approval”. This means that there is more evidence to come about this medicine.

The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

1.7 同種同効品一覽表

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ
販売名	ジカディア [®] カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	ファイザー株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	-	2012 年 3 月	2014 年 7 月（アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg） 2015 年 9 月（アレセンサカプセル 150 mg）
再評価年月日	-	-	-
再審査年月日	-	-	-
規 制 区 分	劇薬，処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式			
剤型・含量	カプセル，150 mg	カプセル，200 mg，250 mg	カプセル，20 mg，40 mg，150 mg
用法・用量	通常，成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。	通常，成人にはクリゾチニブとして 1 回 250 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。	通常，成人にはアレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。
効能・効果	クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ																																				
販売名	ジカディア®カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg																																				
使用上の注意 効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 (2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。	【効能・効果に関連する使用上の注意】 1.十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK⁽¹⁾融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。 2.本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 3.「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。 注：Anaplastic Lymphoma Kinase（未分化リンパ腫キナーゼ）	<効能・効果に関連する使用上の注意> 1.十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、免疫組織化学染色法及び蛍光<i>in situ</i>ハイブリダイゼーション法を測定原理とする承認された体外診断薬を用いて測定すること（【臨床成績】の項参照）。 2.化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 3.本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 4.【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。																																				
使用上の注意 用法・用量に関連する使用上の注意	(1)食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の前後 2 時間以内の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照） (2) 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、1 日 300 mg で投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用」の項参照） 副作用に対する休薬、減量及び中止基準 Table 1 参照	【用法・用量に関連する使用上の注意】 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕 <table><tr><th>副作用</th><th>グレード⁽¹⁾</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr><tr><td>血液系⁽²⁾</td><td></td><td>同一投与量を継続</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する⁽³⁾。</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する⁽³⁾。</td></tr><tr><td>グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇</td><td>同一投与量を継続</td><td colspan="4">グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する⁽³⁾。</td></tr><tr><td>グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇⁽³⁾</td><td>同一投与量を継続</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr><tr><td>間質性肺疾患</td><td></td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr><tr><td>QT間隔延長</td><td></td><td>同一投与量を継続</td><td>グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する⁽⁴⁾。</td><td>投与を中止する。</td><td></td></tr></table>	副作用	グレード ⁽¹⁾	1	2	3	4	血液系 ⁽²⁾		同一投与量を継続	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する ⁽³⁾ 。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する ⁽³⁾ 。	グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する ⁽³⁾ 。				グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇 ⁽³⁾	同一投与量を継続	投与を中止する。				間質性肺疾患		投与を中止する。				QT間隔延長		同一投与量を継続	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する ⁽⁴⁾ 。	投与を中止する。		
副作用	グレード ⁽¹⁾	1	2	3	4																																		
血液系 ⁽²⁾		同一投与量を継続	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する ⁽³⁾ 。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する ⁽³⁾ 。																																		
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する ⁽³⁾ 。																																					
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇 ⁽³⁾	同一投与量を継続	投与を中止する。																																					
間質性肺疾患		投与を中止する。																																					
QT間隔延長		同一投与量を継続	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1 日 2 回から投与を再開する ⁽⁴⁾ 。	投与を中止する。																																			

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ
販売名	ジカディア [®] カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg
		注1：グレードはNCI-CTCAEによる。 注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。 注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250 mg 1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。 注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250 mg 1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。 注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。	
使用上の注意 慎重投与	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） (2) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕 (3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が発現するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） (2) 肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕 (3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） (4) 重度の腎機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕（「薬物動態」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。〕 (2) 肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。肝機能障害が増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。〕
使用上の注意 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意 (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部 CT 検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂），動脈血酸素飽和度（SpO₂），肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により、間質性肺疾患、視覚障害等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など十分に観察すること。また、必	2. 重要な基本的注意 (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部 CT 検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂），動脈血酸素飽和度（SpO₂），肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ
販売名	ジカディア®カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg
	を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） (2) ALT（GPT），AST（GOT），総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） (3) QT 間隔延長，徐脈があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム，マグネシウム，カルシウム等）を行い，また，脈拍，血圧測定を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。また，必要に応じて電解質を補正するとともに，QT 間隔延長，徐脈があらわれた場合には，本剤を休薬，減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） (4) 高血糖があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血糖値を測定するなど，患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） (5) リパーゼ，アミラーゼが増加することがあるので，本剤開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続	要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂），動脈血酸素飽和度（SpO₂），肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 (3) 劇症肝炎，肝不全，ALT（GPT），AST（GOT），ビリルビン，AL-P 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (4) QT 間隔延長，徐脈があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い，また，脈拍，血圧測定を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (5) 好中球減少症，白血球減少症，リンパ球減少症，血小板減少症等があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定，白血球分画等）を行い，患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (6) 視覚障害（視力障害，光視症，霧視，硝子体浮遊物，複視，視野欠損，羞明，視力低下等）があらわれることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。	を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (2) AST（GOT），ALT（GPT），ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (3) 好中球減少，白血球減少等があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定，白血球分画等）を行い，患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ									
販売名	ジカディア®カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg									
	する場合には画像診断等を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）											
使用上の注意 相互作用	3. 相互作用 本剤は CYP3A の基質となる。 併用注意（併用に注意すること） Table 2 参照	3. 相互作用 本剤は CYP3A4/5 により代謝され，CYP3A に時間依存的な阻害作用を示すことが確認されている 1）。また，CYP2B6 に対して時間依存的な阻害作用を示したことから，CYP2B6 の基質となる薬剤と併用した場合，本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。 本剤は P-糖蛋白（Pgp），有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び OCT2 に対して阻害作用を示したことから，Pgp，OCT1 又は OCT2 の基質となる薬剤と併用した場合，本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。	3. 相互作用 本剤は，チトクローム P450（主に CYP3A4）によって代謝される。また， <i>in vitro</i> 試験において P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害が認められた。 併用注意(併用に注意すること) <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等</td><td>本剤の血漿中濃度が上昇し，副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから，CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること（【薬物動態】の項参照）。</td><td>本剤の代謝には主に CYP3A4が関与しているため，CYP3A阻害剤との併用により，本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP3A誘導剤 リファンピシン 等</td><td>本剤の血漿中濃度が低下し，本剤の有効性が減弱するおそれがあることから，CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること（【薬物動態】の項参照）。</td><td>本剤の代謝には主に CYP3A4が関与しているため，CYP3A誘導剤との併用により，本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等	本剤の血漿中濃度が上昇し，副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから，CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること（【薬物動態】の項参照）。	本剤の代謝には主に CYP3A4が関与しているため，CYP3A阻害剤との併用により，本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。	CYP3A誘導剤 リファンピシン 等	本剤の血漿中濃度が低下し，本剤の有効性が減弱するおそれがあることから，CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること（【薬物動態】の項参照）。	本剤の代謝には主に CYP3A4が関与しているため，CYP3A誘導剤との併用により，本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等	本剤の血漿中濃度が上昇し，副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから，CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること（【薬物動態】の項参照）。	本剤の代謝には主に CYP3A4が関与しているため，CYP3A阻害剤との併用により，本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。										
CYP3A誘導剤 リファンピシン 等	本剤の血漿中濃度が低下し，本剤の有効性が減弱するおそれがあることから，CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること（【薬物動態】の項参照）。	本剤の代謝には主に CYP3A4が関与しているため，CYP3A誘導剤との併用により，本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。										

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ															
販売名	ジカディア®カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg															
		併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム等</td><td>本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びC_{max}はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ3.7倍及び2.0倍となった⁴⁾。 併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。</td><td>本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP3A阻害剤 ケトコナゾール等</td><td>ケトコナゾール投与時に本剤を単回併用投与したとき、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ3.2倍及び1.4倍となった⁵⁾。 本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP3A誘導剤 リファンピシン等</td><td>リファンピシン投与時に本剤を単回併用投与したとき、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ82％及び69％低下した⁶⁾。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</td><td>本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr><tr><td>QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等</td><td>QT間隔延長作用を増強するおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム等	本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びC _{max} はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ3.7倍及び2.0倍となった ⁴⁾ 。 併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。	CYP3A阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾール投与時に本剤を単回併用投与したとき、本剤のAUC及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ3.2倍及び1.4倍となった ⁵⁾ 。 本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。	CYP3A誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン投与時に本剤を単回併用投与したとき、本剤のAUC及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ82％及び69％低下した ⁶⁾ 。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等	QT間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム等	本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びC _{max} はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ3.7倍及び2.0倍となった ⁴⁾ 。 併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。																
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾール投与時に本剤を単回併用投与したとき、本剤のAUC及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ3.2倍及び1.4倍となった ⁵⁾ 。 本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。																
CYP3A誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン投与時に本剤を単回併用投与したとき、本剤のAUC及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ82％及び69％低下した ⁶⁾ 。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。																
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等	QT間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。																
使用上の注意 副作用	4. 副作用 国際共同第Ⅱ相試験（CLDK378A2201 試験）において、本剤が投与された 140 例中（日本人患者 24 例を含む）135 例（96.4％）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 109 例	4. 副作用 海外第Ⅰ相試験、国際共同第Ⅱ相試験、及び国際共同第Ⅲ相 2 試験における安全性評価対象例 707 例中（日本人患者 87 例を含む），副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は、	4. 副作用 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の 1 回 300 mg 1 日 2 回投与例における安全性評価対象例 58 例中 56 例（96.6％）に副作用が認められた。主な副作用は、血中ビリルビン増加 21 例															

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ
販売名	ジカディア [®] カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg
	(77.9%)，下痢 108 例 (77.1%)，嘔吐 82 例 (58.6%)，ALT (GPT) 増加 53 例 (37.9%)，食欲減退 50 例 (35.7%)，AST (GOT) 増加 40 例 (28.6%) 等であった。 (承認時までの集計) 副作用の発現頻度は、国際共同第 II 相試験に基づき記載した。なお、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。	670 例 (94.8%) であった。その主なものは、視覚障害 438 例 (62.0%)，悪心 358 例 (50.6%)，下痢 344 例 (48.7%)，嘔吐 279 例 (39.5%)，浮腫 211 例 (29.8%) 等であった。 (海外第 I 相試験 2010 年 9 月，国際共同第 II 相試験 2011 年 2 月，及び国際共同第 III 相 2 試験 2012 年 3 月，2013 年 11 月までの集計)	(36.2%)，味覚異常，発疹各 20 例 (34.5%)，AST (GOT) 増加 19 例 (32.8%)，血中クレアチニン増加 18 例 (31.0%) 等であった。(承認時)
使用上の注意 重大な副作用	(1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患 (1.4%) ：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照) 2) 肝機能障害 (3.6%) ：ALT (GPT)，AST (GOT)，総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照) 3) QT 間隔延長 (5.7%)，徐脈 (0.7%) ：QT 間隔延長，徐脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照) 4) 重度の下痢 (6.4%) ：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱水，電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するな	(1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患 (1.7%) 間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照] 2) 劇症肝炎，肝不全，肝機能障害 劇症肝炎 (頻度不明 ^{注3)})，肝不全 (0.1%)，ALT (GPT)，AST (GOT)，ビリルビン，ALP 等の上昇を伴う肝機能障害 (29.1%) があらわれることがあり，劇症肝炎，肝不全により死亡に至った症例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，休薬，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照] 3) QT 間隔延長 (2.7%)，徐脈 (6.4%) QT 間隔延長，徐脈 (随伴症状：低血圧，失神，めまい等) があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，休薬，減量又は投与を中止するなど適切な	(1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患 (1.7%) ：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害 (頻度不明^{注3)}) ：AST (GOT)，ALT (GPT) の増加を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 好中球減少 (25.9%)，白血球減少 (20.7%) ：好中球数減少，白血球数減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬するなど適切な処置を行うこと。 4) 消化管穿孔 (頻度不明^{注3)}) ：消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡，腹部 X 線，CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 血栓塞栓症 (頻度不明^{注3)}) ：肺塞栓症等

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ
販売名	ジカディア [®] カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg
	ど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照） 5) 高血糖（0.7%）・糖尿病（0.7%）：高血糖及び糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照） 6) 肺炎（頻度不明）：肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）	処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照] 4) 血液障害 好中球減少症（16.5%），白血球減少症（8.2%），リンパ球減少症（2.1%），血小板減少症（1.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照] 5) 心不全（0.1%） 心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、体液貯留（肺水腫，胸水，心嚢液貯留等），急激な体重増加，心不全症状（息切れ，呼吸困難，浮腫等）が認められた場合には、休薬，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注：市販後に報告された副作用のため頻度不明。	があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ																																																
販売名	ジカディア [®] カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg																																																
使用上の注意 その他の副作用	(2) その他の副作用 Table 3 参照	(2)その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 （頻度不明は※）																																																	
		<table><tr><td></td><td>20%以上又は 頻度不明^{注3)}</td><td>10%以上～ 20%未満</td><td>10%未満</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>味覚異常 (34.5%)</td><td></td><td>頭痛、末梢性ニューロパチー、傾眠</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、嘔吐*</td><td>口内炎、悪心、下痢</td><td>菌周病、胃腸炎、腹痛</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>徐脈、心電図T波逆転</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>上気道感染</td><td>肺炎、肺感染、咳嗽、気胸</td></tr><tr><td>血液</td><td>リンパ球数減少*、 血小板数減少*</td><td></td><td>貧血</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹(34.5%)、 光線過敏症*</td><td></td><td>爪の障害、爪囲炎、 手掌・足底発赤知覚 不全症候群</td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>筋肉痛</td><td>関節痛、筋痙攣</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>血中ビリルビン増加(36.2%)、 AST(GOT)増加(32.8%)、 ALT(GPT)増加、LDH増加*</td><td>血中Al-P増加</td><td>硬化性胆管炎</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>血中クレアチニン増加(31.0%)</td><td></td><td>腎機能障害</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症</td></tr><tr><td>その他</td><td>血中CK(CPK)増加、高リン酸塩血症*</td><td>倦怠感</td><td>血中トリグリセリド増加、浮腫、発熱、 疲労、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、 高尿酸血症、細菌性前立腺炎、腫瘍出血</td></tr></table>			20%以上又は 頻度不明 ^{注3)}	10%以上～ 20%未満	10%未満	精神神経系	味覚異常 (34.5%)		頭痛、末梢性ニューロパチー、傾眠	消化器	便秘、嘔吐*	口内炎、悪心、下痢	菌周病、胃腸炎、腹痛	循環器			徐脈、心電図T波逆転	呼吸器		上気道感染	肺炎、肺感染、咳嗽、気胸	血液	リンパ球数減少*、 血小板数減少*		貧血	皮膚	発疹(34.5%)、 光線過敏症*		爪の障害、爪囲炎、 手掌・足底発赤知覚 不全症候群	筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙攣	肝臓	血中ビリルビン増加(36.2%)、 AST(GOT)増加(32.8%)、 ALT(GPT)増加、LDH増加*	血中Al-P増加	硬化性胆管炎	腎臓	血中クレアチニン増加(31.0%)		腎機能障害	眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症	その他	血中CK(CPK)増加、高リン酸塩血症*	倦怠感	血中トリグリセリド増加、浮腫、発熱、 疲労、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、 高尿酸血症、細菌性前立腺炎、腫瘍出血
	20%以上又は 頻度不明 ^{注3)}	10%以上～ 20%未満	10%未満																																																
精神神経系	味覚異常 (34.5%)		頭痛、末梢性ニューロパチー、傾眠																																																
消化器	便秘、嘔吐*	口内炎、悪心、下痢	菌周病、胃腸炎、腹痛																																																
循環器			徐脈、心電図T波逆転																																																
呼吸器		上気道感染	肺炎、肺感染、咳嗽、気胸																																																
血液	リンパ球数減少*、 血小板数減少*		貧血																																																
皮膚	発疹(34.5%)、 光線過敏症*		爪の障害、爪囲炎、 手掌・足底発赤知覚 不全症候群																																																
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙攣																																																
肝臓	血中ビリルビン増加(36.2%)、 AST(GOT)増加(32.8%)、 ALT(GPT)増加、LDH増加*	血中Al-P増加	硬化性胆管炎																																																
腎臓	血中クレアチニン増加(31.0%)		腎機能障害																																																
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症																																																
その他	血中CK(CPK)増加、高リン酸塩血症*	倦怠感	血中トリグリセリド増加、浮腫、発熱、 疲労、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、 高尿酸血症、細菌性前立腺炎、腫瘍出血																																																
		注3) 国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験以外で報告された副作用については、頻度不明とした。																																																	

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ
販売名	ジカディア [®] カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg
使用上の注意 高齢者への投与	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
使用上の注意 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギに、セリチニブをそれぞれ 50 及び 25 mg/kg/日（AUC に基づく用量比較で臨床曝露量のそれぞれ 0.6 及び 0.4 倍に相当）反復投与したところ、胎児に骨格変異が認められた。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ 200 及び 60 mg/kg/日（AUC に基づく用量比較で臨床曝露量と同等）反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行については不明である。〕
使用上の注意 小児等への投与	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕
使用上の注意 過量投与	8. 過量投与 過量投与の報告は認められていない。過量投与が発生した場合は、一般的な支持療法を行うこと。	8. 過量投与 海外第 I 相試験において本剤 300 mg/日 2 回の投与が行われたが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。	
使用上の注意	9. 適用上の注意	9. 適用上の注意	8. 適用上の注意

一般的名称	セリチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ
販売名	ジカディア [®] カプセル 150 mg	ザーコリカプセル 200 mg／ザーコリカプセル 250 mg	アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg／アレセンサカプセル 150 mg
適用上の注意	薬剤交付時 ：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	薬剤交付時 ：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	薬剤交付時 ：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
使用上の注意 その他の注意		10. その他の注意 (1) ラットにクリゾチニブ 150 mg/kg/日（AUC に基づく臨床曝露量の約 3 倍）を反復投与したところ，成長中の長骨において骨形成の低下が認められた。 (2) ラットを用いた反復投与毒性試験において，精巣パキテン期精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた。 (3) 遺伝毒性試験成績から，本剤は異数性誘発作用が認められるものの，変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる。	9. その他の注意 遺伝毒性試験において，異数性誘発作用が認められたが，遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった。
添付文書の 作成年月日	-	2015 年 6 月改訂（第 5 版）	2015 年 9 月改訂（第 5 版）アレセンサカプセル 20 mg／アレセンサカプセル 40 mg 2015 年 11 月改訂（第 3 版）アレセンサカプセル 150 mg
備 考			

Table 1 ジカディアカプセル 150 mg 副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	基準 ^{注1)}	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Grade を問わない	投与中止。
肝機能障害	- Grade 1以下のAST増加又はALT増加, かつGrade 2の血中ビリルビン増加 - Grade 2 又は 3 の AST 増加又は ALT 増加, かつ Grade 1 以下の血中ビリルビン増加	AST 増加, ALT 増加及び血中ビリルビン増加が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には, 7 日間以内に軽快した場合は休薬前と同じ投与量, 7 日間を超えて軽快した場合は投与量を 150 mg 減量する。
	- Grade 1以下のAST増加又はALT増加, かつGrade 3の血中ビリルビン増加 - Grade 2 以上の AST 増加又は ALT 増加, かつ正常上限の 1.5 倍超, 2 倍以下の血中ビリルビン増加	AST 増加, ALT 増加及び血中ビリルビン増加が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。7 日間以内に軽快した場合は, 投与量を 150 mg 減量して投与再開する。7 日間以内に軽快しない場合は, 投与中止する。
	Grade 4 の AST 増加又は ALT 増加, かつ Grade 1 以下の血中ビリルビン増加	AST 増加及び ALT 増加が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には, 投与量を 150 mg 減量する。
	- Grade 4の血中ビリルビン増加 - Grade 2 以上の AST 増加又は ALT 増加, かつ正常上限の 2 倍超の血中ビリルビン増加	投与中止。
QT 間隔延長	QTc 500 msec 超が 2 回以上認められた場合	ベースライン又は 481 msec 未満に回復するまで休薬する。投与再開時には, 投与量を 150 mg 減量する。
	QTc 500 msec 超, 又はベースラインからの QTc 延長が 60 msec 超, かつ Torsade de pointes, 多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状が認められた場合	投与中止。
徐脈	症候性で治療を要する重篤な場合	無症候性又は心拍数が 60bpm 以上に回復するまで休薬する。投与再開時には, 投与量を 150 mg 減量する。
	生命の危険があり緊急治療を要する場合	投与中止。
悪心・嘔吐・下痢	- Grade 3以上 - 適切な制吐剤又は止瀉剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には, 投与量を 150 mg 減量する。
高血糖	適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。投与再開時には, 投与量を 150 mg 減量して再開する。
リパーゼ又はアミラーゼ増加	Grade3 以上	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には, 投与量を 150 mg 減量する。
注 1) Grade は CTCAE ver. 4 に準じる。		

Table 2 ジカディアカプセル 150 mg 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン クラリスロマイシン ドロペリドール等	QT 間隔延長を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。	いずれも QT 間隔を延長させるおそれがある。
徐脈を起こすことが知られている薬剤 β 遮断剤 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 クロニジン等	徐脈を起こすおそれがあるので、可能な限り併用しないこと。	いずれも徐脈を起こすおそれがある。
CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール ^{注 2)} イトラコナゾール リトナビル サキナビル等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増加するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A 阻害により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する恐れがあるので、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤の CYP3A 誘導により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

注 2)経口剤は国内未発売

Table 3 ジカディアカプセル 150 mg その他の副作用

	頻度不明	20%以上	10%～20%未満	10%未満
感染症および寄生虫症	-	-	感染症（肺炎，口腔カンジダ症，肺感染，鼻咽頭炎等）	-
血液及びリンパ系障害	-	-	-	貧血
代謝及び栄養障害	-	食欲減退	-	低リン酸血症
眼障害	-	-	-	視覚障害（視力障害，霧視，光視症，硝子体浮遊物，調節障害，老視等）
心臓障害	-	-	-	心膜炎
胃腸障害	-	悪心（77.9%），下痢（77.1%），嘔吐（58.6%），腹痛	-	食道障害（胃食道逆流性疾患，嚥下障害），消化不良，便秘
肝胆道系障害	-	肝機能検査値異常（ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，血中ビリルビン増加等）	-	-
皮膚及び皮下組織障害	-	-	発疹	-
腎及び尿路障害	-	-	-	血中クレアチニン増加，腎機能障害，腎不全
全身障害	-	疲労	-	-
臨床検査	リパーゼ増加	-	-	アミラーゼ増加

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

貯法：
室温保存

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ジカディア®カプセル 150mg
ZYKADIA®Capsules 150mg
セリチニブカプセル

日本標準商品分類番号 XXXXXX

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2014年4月



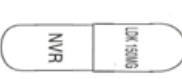
【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品名		ジカディアカプセル150mg	
成分・含量		1カプセル中セリチニブ150mg	
添加物		セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸 カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、青色2号含有	
性状	外観	キャップが青色不透明、ボディが白色不透明の硬カプセル	
	内容物	白色の粉末	
外形			
識別コード		NVR LDK 150 MG	
大きさ（約）		長径：23.3 mm 短径：8.6 mm 質量：0.493 g	

【効能又は効果】

クリゾチニブに抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

- (2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして750mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の前後2時間以内の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）
- (2) 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、1日300mgで投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照）

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	基準 ^{※1)}	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Gradeを問わない	投与中止。
肝機能障害	• Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 2の血中ビリルビン増加	AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、7日間以内に軽快した場合は休薬前と同じ投与量、7日間を超えて軽快した場合は投与量を150mg減量する。
	• Grade 2又は3のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加	
	• Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 3の血中ビリルビン増加 • Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の1.5倍超、2倍以下の血中ビリルビン増加	AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。7日間以内に軽快した場合は、投与量を150 mg減量して投与再開する。7日間以内に軽快しない場合は、投与中止する。
	• Grade 4のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加	AST増加及びALT増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。

	基準 ^{注1)}	本剤の投与量調節
	- Grade 4の血中ビリルビン増加 - Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の2倍超の血中ビリルビン増加	投与中止。
QT間隔延長	QTc 500msec超が2回以上認められた場合	ベースライン又は481msec未満に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	QTc 500msec超、又はベースラインからのQTc延長が60msec超、かつTorsade de pointes、多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状が認められた場合	投与中止。
徐脈	症候性で治療を要する重篤な場合	無症候性又は心拍数が60bpm以上に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	生命の危険があり緊急治療を要する場合	投与中止。
悪心・嘔吐・下痢	- Grade 3以上 - 適切な制吐剤又は止瀉剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
高血糖	適切な治療を行っても250mg/dLを超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量して再開する。
リパーゼ又はアミラーゼ増加	Grade 3以上	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
注1) GradeはCTCAE ver. 4に準じる。		

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- 中等度又は重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕

- QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が発現するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT間隔延長、徐脈があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血糖値を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- リパーゼ、アミラーゼが増加することがあるので、本剤開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤はCYP3Aの基質となる。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン クラリスロマイシン ドロペリドール等	QT 間隔延長を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。	いずれも QT 間隔を延長させるおそれがある。
徐脈を起こすことが知られている薬剤 β遮断剤 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 クロニジン等	徐脈を起こすおそれがあるので、可能な限り併用しないこと。	いずれも徐脈を起こすおそれがある。
CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増加する	これらの薬剤の CYP3A 阻害による

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ル ^{注2)} イトラコナゾール リトナビル サキナビル等	おそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	り、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する恐れがあるので、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤のCYP3A 誘導により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

注2) 経口剤は国内未発売

4. 副作用

国際共同第II相試験（CLDK378A2201試験）において、本剤が投与された140例中（日本人患者24例を含む）135例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心109例（77.9%）、下痢108例（77.1%）、嘔吐82例（58.6%）、ALT（GPT）増加53例（37.9%）、食欲減退50例（35.7%）、AST（GOT）増加40例（28.6%）等であった。

（承認時までの集計）

副作用の発現頻度は、国際共同第II相試験に基づき記載した。なお、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患**（1.4%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 2) **肝機能障害**（3.6%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 3) **QT間隔延長**（5.7%）、**徐脈**（0.7%）：QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 4) **重度の下痢**（6.4%）：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 5) **高血糖**（0.7%）・**糖尿病**（0.7%）：高血糖及び糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

- 6) **肺炎**（頻度不明）：肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

(2) その他の副作用

	頻度不明	20%以上	10%～20%未満	10%未満
感染症および寄生虫症	-	-	感染症（肺炎、口腔カンジダ症、肺感染、鼻咽頭炎等）	-
血液及びリンパ系障害	-	-	-	貧血
代謝及び栄養障害	-	食欲減退	-	低リン酸血症
眼障害	-	-	-	視覚障害（視力障害、霧視、光視症、硝子体浮遊物、調節障害、老視等）
心臓障害	-	-	-	心膜炎
胃腸障害	-	悪心（77.9%）、下痢（77.1%）、嘔吐（58.6%）、腹痛	-	食道障害（胃食道逆流性疾患、嚥下障害）、消化不良、便秘
肝胆道系障害	-	肝機能検査値異常（ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中ビリルビン増加等）	-	-
皮膚及び皮下組織障害	-	-	発疹	-
腎及び尿路障害	-	-	-	血中クレアチニン増加、腎機能障害、腎不全
全身障害	-	疲労	-	-
臨床検査	リバーゼ増加	-	-	アミラーゼ増加

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギに、セリチニブをそれぞれ50及び25mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量のそれぞれ0.6及び0.4倍に相当）反復投与したところ、胎児に骨格変異が認められた。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

過量投与の報告は認められていない。過量投与が発生した場合は、一般的な支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回及び反復投与

ALK融合遺伝子変異を有する日本人固形癌患者に、セリチニブ300、450、600及び750 mgを空腹時に経口投与したときの血漿中未変化体濃度を測定した。初回投与後の3日間、並びに、その後1日1回反復投与開始後22日目に薬物濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。反復投与によるAUCの累積比は750 mgで7.3倍であった。

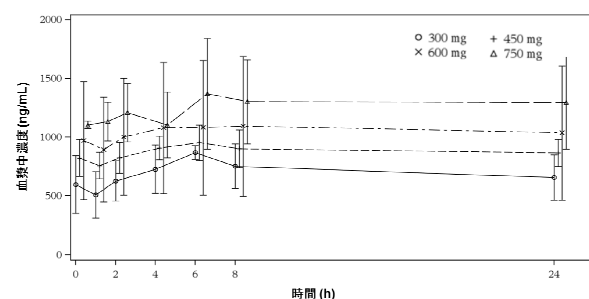
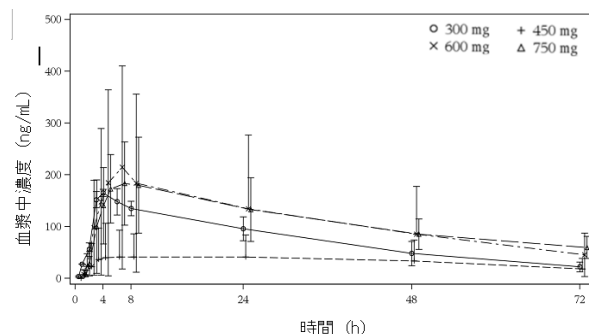
<日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750 mgを初回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ>

投与量 (mg)	投与	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{注3)} (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	T1/2 (h)
300	初回 (n=2)	166, 170	4.17, 6.03	2730, 2780	19.7, 24.5
	22日目 (n=2)	825, 908	5.98, 5.98	-	-
450	初回 (n=5)	48.1 (176)	5.88 (2.95-24.1)	648 (169)	21.6, 30.5 ^{a)}
	22日目 (n=5)	977 (11.1)	5.95 (3.95-8.05)	20600 ^{b)} (20.5)	-
600	初回 (n=4)	126 (245)	5.97 (3.97-6.03)	2080 (270)	30.5 (11.6)
	22日目 (n=4)	1020 (64.6)	4.93 (3.88-8.00)	10600, 32200 ^{a)}	-
750	初回 (n=6)	192 (46.0)	5.98 (2.92-72.0)	3160 (66.9)	33.2 ^{c)} (12.9)
	22日目	1440	1.93	22300,	-

投与量 (mg)	投与	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{注3)} (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	T1/2 (h)
	(n=3)	(25.5)	(0.00-6.00)	30500 ^{a)}	

幾何平均（幾何平均CV%）、注3) Tmaxは中央値（最小値-最大値）、n=2は個別値

a) n=2、b) n=3、c) n=5



<日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750 mgを初回投与後（上図）及び反復経口投与開始後22日目（下図）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）>

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

(2) 食事の影響

健康被験者にセリチニブ750 mgを軽食後に単回経口投与した場合（12例）、空腹時に比べCmax（45%）とAUC（54%）の増加がみられた。

（外国人のデータ）

2. 分布

セリチニブのヒト血漿蛋白結合率及び血液／血漿濃度比は薬物濃度に依存せず、それぞれ約97%及び1.35であった。

3. 代謝

セリチニブの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP3Aである（*in vitro*）。放射性標識したセリチニブ750 mgを健康成人（6例）に単回経口投与したとき、血漿中の主な成分は未変化体で、放射能関連物質の82%を占めた。その他、11種類の代謝物が確認されたが、いずれも放射能関連物質の2.3%以下とわずかであった。

（外国人のデータ）

4. 排泄

放射性標識したセリチニブ750 mgを健康成人（6例）に単回経口投与後、15日目までに放射能の91%が糞中に排泄された（未変化体は投与した放射能の68%）。一方、放射能の腎排泄は1.3%とわずかで、セリチニブは主に肝臓から代謝や胆汁排泄により消失すると考えられる。

（外国人のデータ）

5. 薬物相互作用

- (1) ケトコナゾール（強力なCYP3A阻害剤、国内未発売の経口剤）：健康被験者（19例）にケトコナゾール反復投与時（200 mg、1日2回投与）、セリチニブ450 mgを単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のC_{max}及びAUCはそれぞれ1.2倍及び2.9倍増加した。（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

（外国人のデータ）

- (2) リファンピシン（強力なCYP3A誘導剤）：健康被験者（17例）にリファンピシン反復投与時（600 mg、1日1回投与）、セリチニブ 750 mgを単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のC_{max}及びAUCはそれぞれ44%及び70%減少した。

（外国人のデータ）

- (3) *In vitro*試験でセリチニブは CYP2A6 (IC₅₀: 5 µmol/L)、CYP2C9 (IC₅₀: 2 µmol/L)、CYP3A (competitive inhibition IC₅₀: 0.2 µmol/L, time-dependent inhibition K_i : 1.47 µmol/L, K_{inact} : 0.0642 min⁻¹)、P-gp (IC₅₀: 4.5 - 8.6 µmol/L) 及びBCRP (IC₅₀: 7.5 - 8.9 µmol/L) を阻害すること、並びに、P-gpの基質であることが示された。

【臨床成績】

1. 国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有するALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者140例（うち日本人患者24例）に本剤750mgを1日1回連日投与した。主要評価項目である奏効率（RECIST ver.1.1基準に基づく治験責任医師判定によるCR 又はPR）は37.1%（95%信頼区間：29.1%、45.7%）であった。なお、事前に設定された閾値奏効率は25%であった。

※：本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

【薬効薬理】

ALK遺伝子の転座/逆位により発現するALK融合タンパクでは、チロシンキナーゼ活性が異常に亢進する。ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌では、ALK融合タンパクが腫瘍の増殖に関与する。

1. 抗腫瘍効果

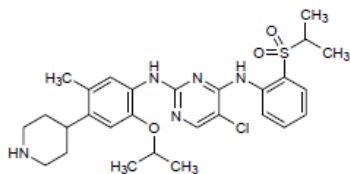
セリチニブは、ALK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の増殖を阻害した。¹⁾ また、セリチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植したマウス及びラット、並びにNCI-H2228細胞株由来のクリゾチニブ耐性腫瘍を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。^{2,3)}

2. 作用機序

セリチニブは、ALK融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する。⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：セリチニブ（Ceritinib）

化学名：5-Chloro-N²-{5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-

2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}-N⁴-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

分子式：C₂₈H₃₆ClN₅O₃S

分子量：558.14

性状：白色～淡黄色又は淡褐色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール、2-プロパノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

ジカディアカプセル150mg 14カプセル（PTP）

【主要文献】

- 社内資料：ALK融合蛋白質を発現するヒト癌細胞株に対するセリチニブの細胞増殖阻害作用（*in vitro*）
- 社内資料：異種移植腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブの抗腫瘍効果
- 社内資料：異種移植腫瘍モデルラットにおけるセリチニブの抗腫瘍効果
- 社内資料：ALKシグナル伝達経路に対するセリチニブの作用（*in vivo*）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

目 次

目 次	2
略号一覧	3
1 効能又は効果及びその設定根拠.....	4
1.1 効能又は効果，効能又は効果に関連する使用上の注意	4
1.2 効能又は効果の設定根拠	4
1.3 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠	6
2 用法及び用量及びその設定根拠.....	6
2.1 用法及び用量，用法及び用量に関連する使用上の注意	6
2.2 用法及び用量の設定根拠	8
2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠	9
3 参考文献	12

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～無限大）
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
DOR	duration of response	奏効期間
MTD	maximum tolerated dose	最大耐容量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluated	-
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
QD	<i>quaque die</i> /once daily	1 日 1 回

1 効能又は効果及びその設定根拠

1.1 効能又は効果，効能又は効果に関連する使用上の注意

【効能又は効果】

他の ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し，適応患者の選択を行うこと。

1.2 効能又は効果の設定根拠

非臨床試験成績から，セリチニブは ALK を強力かつ選択的に阻害することが確認され，生化学アッセイにおいてクリゾチニブより約 20 倍高い ALK 阻害活性を示した。また，クリゾチニブへの耐性獲得の一因と考えられている二次変異型 ALK に対しても高い阻害活性を示していることに加え，アレクチニブへの耐性変異型 ALK に対しても阻害活性を示したことから，セリチニブは他の ALK 阻害剤に対し抵抗性を生じた患者に対しても優れた有効性を示すことが期待される。

セリチニブの臨床的有用性は，以下に示す化学療法及びクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2201 試験），クリゾチニブによる治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2203 試験），ALK 融合遺伝子変異の腫瘍を有する患者を対象とした第 I 相試験（X2101 試験），ALK 融合遺伝子変異を有する固形癌患者を対象とした日本人での第 I 相試験（X1101 試験）で得られた成績から確認された。セリチニブは，ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する有用性を示し，特に ALK 阻害剤の治療歴のある ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する高い有用性が示されていることから，申請効能又は効果を「他の ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

ALK 阻害剤の治療歴のある ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する有用性

国際共同第 II 相試験（A2201 試験）及び外国第 I 相試験（X2101 試験）において，ほとんどの被験者（A2201 試験：100%，X2101 試験：約 90%）が ALK 阻害剤（主にクリゾチニブ）の投与後に病勢進行していたにもかかわらず，セリチニブの ORR は A2201 試験では 37.1%と統計学的に有意な結果が認められ，X2101 試験では 56.4%であった。また，DOR（中央値）は A2201 試験で 9.2 カ月，X2101 試験で 8.3 カ月（以下同順），PFS（中央値）は 5.7 カ月，6.9 カ月，OS（中央値）は 14.0 カ月，16.7 カ月であった。これは，これまでに報告されている NSCLC 患者に対す

る2次治療としての標準化学療法の成績 [ORR (10%未満～20%)，DOR (6ヵ月)，PFS (2～3ヵ月)] (Fossella et al. 2000, Shepherd et al. 2000, Hanna et al. 2004, Shaw et al. 2013) と比べて優れている結果であり，その臨床的意義は高いと考えられた。また，上記のうち，特に *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する2次治療としての標準化学療法の成績については，ORR が 20% (95%信頼区間：14%, 26%)，PFS (中央値) が 3.0 ヶ月 (95%信頼区間：2.6, 4.3 ヶ月) と報告されているが (Shaw et al. 2013)，A2201 試験及び X2101 試験の ORR 及び PFS (中央値) はいずれも標準化学療法での ORR 及び PFS (中央値) の 95%信頼区間上限を上回っており，高い有用性が示唆された。日本人に対する ORR は 45.8% (11/24)，PFS (中央値) は 6.6 ヶ月であり，全体と同様であった (A2201 試験)。

本邦では，2014 年 7 月にクリゾチニブに続いてアレクチニブが新たな *ALK* 阻害剤として承認を得ているが，アレクチニブ治療後の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対するセリチニブの成績としては，X2101 試験で 5 名のうち 2 名で奏効 (PR) が認められた。また，データカットオフ日 (2013 年 8 月 2 日) 以降の予備的な結果が含まれるものの，X1101 試験全体でアレクチニブ治療歴のある被験者は 7 名登録され，このうち腫瘍評価の結果が得られた 6 名中 3 名で PR が得られている。

ALK 阻害剤未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する有用性

ALK 阻害剤未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対しても，ORR は国際共同第 II 相試験 (A2203 試験) では 63.7% (90%CI: 57.6, 68.7) であり，片側有意水準 5% で帰無仮説 (ORR ≤ 35%) は棄却され，統計学的に有意な結果が得られた ($p < 0.001$)。また，X2101 試験での ORR は 72.3% (95%CI: 61.4, 81.6) であった。さらに，DOR (中央値) は A2203 試験で 9.3 ヶ月，X2101 試験で 17.0 ヶ月 (以下同順)，PFS (中央値) は 11.1 ヶ月，18.4 ヶ月であった。A2203 試験では打ち切り数が多くデータが成熟していないものの，これまでに報告されている化学療法の治療歴を有する集団でのクリゾチニブの成績 [ORR (50%～65%)，DOR (7.4～11.2 ヶ月)，PFS (7.7～9.7 ヶ月)] (Ou 2011, Shaw et al. 2013) と比べて少なくとも同程度以上と考えられた。日本人に対する ORR は 63.2% (12/19)，PFS (中央値) は 9.2 ヶ月であり，全体と同様であった (A2203 試験)。

Table 1-1 奏効に関する評価項目の成績 (A2201 試験, A2203 試験, X2101 試験)

	LDK378 750 mg					
	ALK 阻害剤の治療歴あり			ALK 阻害剤未治療		
	A2201 試験		X2101 試験	A2203 試験		X2101 試験
	全体 N=140	日本人 N=24		全体 N=124	日本人 N=19	
ORR (CR+PR), n (%)	52 (37.1)*	11 (45.8)	92 (56.4)	79 (63.7)** ^{b)}	12 (63.2)	60 (72.3)
[95% CI]	[29.1, 45.7]	[25.6, 67.2]	[48.5, 64.2]	[57.6, 68.7] ^{b)}	[38.4, 83.7]	[61.4, 81.6]
DOR^{a)}						
Median (month)	9.2	9.2	8.25	9.3	7.5	17.02

LDK378 750 mg						
ALK 阻害剤の治療歴あり				ALK 阻害剤未治療		
A2201 試験		X2101 試験		A2203 試験		X2101 試験
全体	日本人			全体	日本人	
N=140	N=24	N=163		N=124	N=19	N=83
[95% CI]	[5.6, NE]	[4.0, NE]	[6.80, 9.69]	[9.1, NE]	[4.8, 10.8]	[11.27, NE]

a) CR 又は PR が確定された被験者に基づく

b) Simon 2-stage デザインに基づく ORR (UMVUE：一様最小分散不偏推定量) と 90% CI

* 片側有意水準 0.025 で帰無仮説 (ORR ≤ 25%) は棄却され，統計学的に有意であった (p<0.001)

** 片側有意水準 0.05 で帰無仮説 (ORR ≤ 35%) は棄却され，統計学的に有意であった (p<0.001)

データカットオフ日：X2101 試験 (2017年12月15日)

安全性については，評価資料とした臨床試験でセリチニブ 750 mg QD を投与された計 525 名（うち日本人 49 名）の成績に基づき評価した結果，ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して忍容性があり，かつ十分に管理可能な安全性プロファイルであることが示された。

審査の過程で，医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，効能又は効果（案）を以下のとおりとした。

効能又は効果（案）

クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

1.3 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

1.本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

本剤の術後補助化学療法におけるセリチニブの有効性及び安全性は，現時点では確立していないことから設定した。

2.【臨床成績】の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し，適応患者の選択を行うこと。

本剤の効能又は効果（案）は，A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験，X1101 試験の成績に基づき設定したことから，本剤の適応患者の選択にあたっては臨床試験成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分理解する必要があると考え，注意喚起することとした。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量，用法及び用量に関連する使用上の注意

【用法及び用量】

通常，成人にはセリチニブとして 1 回 750 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口投与すること。なお，患者の状態により適宜減量する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 食事の影響を避けるため，本剤の投与時期は，臨床試験における設定内容に準じて空腹時に投与することが望ましい。（【薬物動態】，【臨床成績】の項参照）
2. 副作用により本剤を休薬，減量，中止する場合には，以下の基準を考慮すること。また，1 日 300 mg で投与継続が困難な場合は，本剤を中止すること。（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用」の項参照）

基準	本剤の投与量調節
肝機能障害 AST (GOT) 又は ALT (GPT) : 正常上限の 5 倍を超える かつ 総ビリルビン : 正常上限の 2 倍以下	AST (GOT) 及び ALT (GPT) がベースライン又は正常上限の 3 倍未満に回復するまで休薬し，投与量を 150 mg 減量して再開する。
肝機能障害 AST (GOT) 又は ALT (GPT) : 正常上限の 3 倍を超える かつ 総ビリルビン : 正常上限の 2 倍を超える（胆汁うっ滞又は溶血を認めない場合）	投与を中止し再開しない。
間質性肺疾患（グレード^{注1)}を問わない）	投与を中止し再開しない。
QT 間隔延長 QTc が 500 msec を超えることが 2 回以上あった場合	ベースライン又は 481 msec 未満に回復するまで休薬し，投与量を 150 mg 減量して再開する。
QT 間隔延長 QTc 500 msec を超える 又は ベースラインからの QTc 延長が 60 msec を超える かつ Torsade de pointes，多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状	投与を中止し再開しない。
徐脈^{注2)} 症候性で治療を要する重篤な場合	無症候性徐脈となる又は心拍数が 60 bpm 以上に回復するまで本剤を休薬する。 徐脈を起こすことが知られている薬剤及び降圧剤を併用しているかどうか確認する。これらの併用薬の影響があり，これらの薬剤の中止又は投与量の調整を行う場合には，回復時に本剤を休薬前の用量で再開する。 これらの併用薬の影響が認められない又はこれらの薬剤の中止や投与量の調整ができない場合は，回復時に本剤の投与量を 150 mg 減量して再開する。

徐脈 ^{注2)} 生命の危険があり緊急治療を要する場合	徐脈を起こすことが知られている薬剤及び降圧剤の影響が認められない場合は、本剤を中止し再開しない。 これらの併用薬の影響があり、これらの薬剤の休薬又は投与量の調整を行う場合は、無症候性徐脈となる又は心拍数 60 bpm 以上に回復するまで本剤を休薬し、患者の状態を頻回に観察しながら 300 mg 減量して再開する。再発した場合は本剤を中止し再開しない。
悪心、嘔吐又は下痢 重症（グレード 3 ^{注1)} ）又は適切な制吐剤又は止瀉剤に不耐容の場合	軽快するまで休薬し、投与量を 150 mg 減量して再開する。
高血糖 適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬し、本剤の投与量を 150 mg 減量して再開する。適切な治療によっても血糖コントロールができない場合は、投与を中止し再開しない。
リパーゼ又はアミラーゼ増加 グレード 3 ^{注1)} 以上の増加	グレード 1 ^{注1)} 以下になるまで休薬し、本剤の投与量を 150 mg 減量して再開する。
注 1) グレードは NCI-CTCAE による 注 2) 心拍数 60 bpm 未満	

3.強力な CYP3A 阻害剤との併用は避けることが望ましい。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。強力な CYP3A 阻害剤を中止する場合は、本剤の投与量を併用前の量に戻すこと。（「3. 相互作用」の項参照）

2.2 用法及び用量の設定根拠

外国では、*ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する患者を対象とした第 I 相試験（X2101 試験）の用量漸増パートで、最大耐容量（MTD）は 750 mg QD 投与と決定された。また、本試験の投与拡大パートでは、750 mg QD 投与の有効性及び安全性が確認された。国内では、*ALK* 融合遺伝子変異を有する固形癌患者を対象とした日本人での第 I 相試験（X1101 試験）を実施し、用量漸増パートでは X2101 試験と同じ MTD（750 mg QD）が得られた。以上の検討を踏まえ、同用法・用量（750 mg QD）で実施される国際共同第 II 相試験（A2201 試験，A2203 試験）に日本からも参加した結果、1.2 項に示したとおり、セリチニブ 750 mg QD の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する抗腫瘍効果が確認できた。また、安全性については、評価資料の 4 つの臨床試験でセリチニブ 750 mg QD は計 525 名（うち日本人 49 名）に投与され、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する忍容性が示された。発現頻度の高かった事象は、消化器毒性（悪心、下痢、嘔吐）及びトランスアミナーゼの上昇（ALT 増加，AST 増加），食欲減退，疲労，便秘であったが、これらの事象の多くは Grade 1 又は 2 で投与中止に至った事象は少なく、セリチニブの休薬又は減量，あるいは適切な処置を行うことによって管理可能であった。

食事の影響については、外国人健康被験者を対象に検討した結果、空腹時に比べ低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食後の *C*_{max} はそれぞれ 43%及び 41%，*AUC*_{inf} は 58%及び

73%増加した。また、軽食後でも C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 45%及び 54%増大した。したがって、食事の影響を避けるためセリチニブは空腹時に投与する必要があると判断した。なお、評価資料の4つの臨床試験では、いずれもセリチニブは空腹時に投与された。

薬物動態については、X2101 試験と X1101 試験の間で薬物動態パラメータに明らかな違いはみられなかった。また、セリチニブの体内からの消失は、複数の代謝経路並びに未変化体の胆汁排泄等複数の経路があり、ヒト肝での主たる代謝酵素の CYP3A4 は代謝活性に民族差を生じる遺伝多型はないことから、セリチニブの薬物動態は民族的要因を受けにくいと考えられた。実際に、A2201 試験及び A2203 試験では、日本人の有効性成績は試験全体と同様であった。安全性プロファイルについても、日本人と試験全体との比較では、日本人で悪心及び、トランスアミナーゼの上昇等の肝毒性の発現率がやや高かったものの、有害事象の種類、発現頻度、重症度、並びに投与中止に至った事象に大きな違いはみられず、セリチニブの休薬又は減量により管理可能であった。

以上より、用法及び用量を「通常、成人にはセリチニブとして 1 回 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与すること。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

審査の過程で、医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ、用法及び用量（案）を以下のとおりとした。

用法及び用量（案）

通常、成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1. 食事の影響を避けるため、本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて空腹時に投与することが望ましい。（【薬物動態】，【臨床成績】の項参照）

2.2 項に示したとおり、セリチニブは空腹時に比べ、低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食後、軽食後のいずれでも最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{inf} ）が増加したことから、注意喚起が必要と考え設定した。

2. 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、1 日 300 mg で投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用」の項参照）

基準	本剤の投与量調節
----	----------

肝機能障害 AST（GOT）又は ALT（GPT）：正常上限の 5 倍を超える かつ 総ビリルビン：正常上限の 2 倍以下	AST（GOT）及び ALT（GPT）がベースライン又は正常上限の 3 倍未満に回復するまで休薬し，投与量を 150 mg 減量して再開する。
肝機能障害 AST（GOT）又は ALT（GPT）：正常上限の 3 倍を超える かつ 総ビリルビン：正常上限の 2 倍を超える（胆汁うっ滞又は溶血を認めない場合）	投与を中止し再開しない。
間質性肺疾患（グレード^{注1)}を問わない）	投与を中止し再開しない。
QT 間隔延長 QTc が 500 msec を超えることが 2 回以上あった場合	ベースライン又は 481 msec 未満に回復するまで休薬し，投与量を 150 mg 減量して再開する。
QT 間隔延長 QTc 500 msec を超える 又は ベースラインからの QTc 延長が 60 msec を超える かつ Torsade de pointes，多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状	投与を中止し再開しない。
徐脈^{注2)} 症候性で治療を要する重篤な場合	無症候性徐脈となる又は心拍数が 60 bpm 以上に回復するまで本剤を休薬する。 徐脈を起こすことが知られている薬剤及び降圧剤を併用しているかどうか確認する。これらの併用薬の影響があり，これらの薬剤の中止又は投与量の調整を行う場合には，回復時に本剤を休薬前の用量で再開する。 これらの併用薬の影響が認められない又はこれらの薬剤の中止や投与量の調整ができない場合は，回復時に本剤の投与量を 150 mg 減量して再開する。
徐脈^{注2)} 生命の危険があり緊急治療を要する場合	徐脈を起こすことが知られている薬剤及び降圧剤の影響が認められない場合は，本剤を中止し再開しない。 これらの併用薬の影響があり，これらの薬剤の休薬又は投与量の調整を行う場合は，無症候性徐脈となる又は心拍数 60 bpm 以上に回復するまで本剤を休薬し，患者の状態を頻回に観察しながら 300 mg 減量して再開する。 再発した場合は本剤を中止し再開しない。
悪心，嘔吐又は下痢 重症（グレード 3 ^{注1)} ）又は適切な制吐剤又は止瀉剤に不耐容の場合	軽快するまで休薬し，投与量を 150 mg 減量して再開する。
高血糖 適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬し，本剤の投与量を 150 mg 減量して再開する。 適切な治療によっても血糖コントロールができない場合は，投与を中止し再開しない。
リパーゼ又はアミラーゼ増加 グレード 3 ^{注1)} 以上の増加	グレード 1 ^{注1)} 以下になるまで休薬し，本剤の投与量を 150 mg 減量して再開する。
注 1) グレードは NCI-CTCAE による 注 2) 心拍数 60 bpm 未満	

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験，X1101 試験の成績に基づき，セリチニブ 750 mg QD 投与時の重要な特定されたリスクとして，肝毒性，間質性肺疾患／肺臓炎，QT 間隔延長，高血糖，消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢），重要な潜在的なリスクとして徐脈を特定した。また，発現率は 1%未満と低く，重要なリスクとしては特定しなかったが，アミラーゼ又はリパーゼ上昇についてはセリチニブとの関連を否定できなかった。これらの事象が認められた際にはセリチニブの投与量調節による管理が必要と考え，臨床試験の設定に準じて，セリチニブの投与量調節基準を設定した。

3. 強力な CYP3A 阻害剤との併用は避けることが望ましい。併用が避けられない場合は，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること。強力な CYP3A 阻害剤を中止する場合は，本剤の投与量を併用前の量に戻すこと。（「3. 相互作用」の項参照）

強力な CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール）との併用による薬物相互作用を検討した結果，セリチニブ 450 mg 単回投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.2 倍及び 2.9 倍増加した。さらに，セリチニブによる CYP3A の時間依存的な阻害作用を考慮した生理学的薬物動態モデルを用い，セリチニブの 1 日 1 回反復投与時（定常状態）の薬物動態に及ぼすケトコナゾール併用の影響を検討した結果，セリチニブ 450 mg 及び 750 mg 反復投与時の C_{max} は，それぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍，AUC は 1.4 倍及び 1.2 倍増大すると予想され，セリチニブの血中濃度増加による副作用の発現が懸念されることから，強力な CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合には，本剤を減量して投与するように注意喚起を行った。

審査の過程で，医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，用法及び用量に関連する使用上の注意（案）を以下のとおりとした。

用法及び用量に関連する使用上の注意（案）

(1) 食後に本剤を投与した場合，C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため，食事の前後 2 時間以内の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）

(2) 副作用により本剤を休薬，減量，中止する場合には，以下の基準を考慮すること。また，1 日 300 mg で投与継続が困難な場合は，本剤を中止すること。（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用」の項参照）

副作用に対する休薬，減量及び中止基準

	基準 ^{注1)}	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Grade を問わない	投与中止。
肝機能障害	• Grade 1以下のAST増加又はALT増加，かつGrade 2の血中ビリルビン増加	AST 増加，ALT 増加及び血中ビリルビン増加が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には，7 日間以内に

	基準 ^{注1)}	本剤の投与量調節
	Grade 2又は3のAST増加又はALT増加，かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加	軽快した場合は休薬前と同じ投与量，7日間を超えて軽快した場合は投与量を150 mg 減量する。
	- Grade 1以下のAST増加又はALT増加，かつGrade 3の血中ビリルビン増加 - Grade 2以上のAST増加又はALT増加，かつ正常上限の1.5倍超，2倍以下の血中ビリルビン増加	AST 増加，ALT 増加及び血中ビリルビン増加が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。7日間以内に軽快した場合は，投与量を150 mg 減量して投与再開する。7日間以内に軽快しない場合は，投与中止する。
	Grade 4のAST増加又はALT増加，かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加	AST 増加及び ALT 増加が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg 減量する。
	- Grade 4の血中ビリルビン増加 - Grade 2以上のAST増加又はALT増加，かつ正常上限の2倍超の血中ビリルビン増加	投与中止。
QT 間隔延長	QTc 500 msec 超が2回以上認められた場合	ベースライン又は481 msec 未満に回復するまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg 減量する。
	QTc 500 msec 超，又はベースラインからのQTc 延長が60 msec 超，かつTorsade de pointes，多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状が認められた場合	投与中止。
徐脈	症候性で治療を要する重篤な場合	無症候性又は心拍数が60bpm以上に回復するまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg 減量する。
	生命の危険があり緊急治療を要する場合	投与中止。
悪心・嘔吐・下痢	- Grade 3以上 - 適切な制吐剤又は止瀉剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg 減量する。
高血糖	適切な治療を行っても250 mg/dLを超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg 減量して再開する。
リパーゼ又はアミラーゼ増加	Grade3 以上	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg 減量する。

注 1) Grade は CTCAE ver. 4 に準じる。

3 参考文献

[Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. (2000)] Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. J Clin Oncol; 18:2354–62.

[Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004)] Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol; 22:1589–97.

[Ou SH (2011)] Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. Drug Des Devel Ther; 5:471-85.

[Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. (2013)] Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. N Engl J Med; 368:2385-94.

[Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. (2000)] Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. J Clin Oncol; 18:2095-103.

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 警告欄	3
1.1 警告	3
1.2 警告の設定根拠	3
2 禁忌欄	3
2.1 禁忌	3
2.2 禁忌の設定根拠	3
3 慎重投与欄	3
3.1 慎重投与	3
3.2 慎重投与の設定根拠	4
4 重要な基本的注意欄	4
4.1 重要な基本的注意	4
4.2 重要な基本的注意の設定根拠	5
5 相互作用欄	5
5.1 相互作用	5
5.2 相互作用の設定根拠	6
6 副作用欄	6
6.1 副作用	6
6.2 副作用の設定根拠	8
7 高齢者への投与欄	8
7.1 高齢者への投与	8
7.2 高齢者への投与の設定根拠	8
8 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄	8
8.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	8
8.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠	8
9 小児等への投与欄	9
9.1 小児等への投与	9
9.2 小児等への投与の設定根拠	9
10 過量投与欄	9
10.1 過量投与	9
10.2 過量投与の設定根拠	9
11 適用上の注意欄	9
11.1 適用上の注意	9
11.2 適用上の注意の設定根拠	9

1 警告欄

1.1 警告

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）

1.2 警告の設定根拠

1. 本剤は抗がん剤であることから、本剤の適正使用についての注意を設定した。
2. 本剤の臨床試験において間質性肺疾患及び肺臓炎が報告されており、外国では死亡例も報告されていることから、間質性肺疾患等の早期発見のための注意を設定した。

2 禁忌欄

2.1 禁忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 禁忌の設定根拠

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。

3 慎重投与欄

3.1 慎重投与

- (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」、「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (2) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
- (3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が発現するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」，「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）

3.2 慎重投与の設定根拠

- (1) 本剤の臨床試験において間質性肺疾患及び肺臓炎が報告されており，間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者では，間質性肺疾患が悪化又は発現する可能性が考えられることから設定した。
- (2) 本剤は主に肝臓において代謝及び排泄されるため，肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が増加する可能性が考えられる。また，本剤の臨床試験において中等度以上の肝機能障害患者への使用経験はなく，副作用として肝機能検査値の上昇及び肝障害が報告されていることから設定した。
- (3) 本剤の臨床試験において心電図 QT 延長が認められており，QT 延長が発現するおそれのある患者又はその既往歴のある患者では，慎重に経過観察する必要があると考えられることから設定した。

4 重要な基本的注意欄

4.1 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので，息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等の初期症状があらわれた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また，胸部 CT 検査等の実施など，患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂），動脈血酸素飽和度（SpO₂），肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (2) ALT（GPT），AST（GOT），総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (3) QT 間隔延長，徐脈があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム，マグネシウム，カルシウム等）を行い，また，脈拍，血圧測定を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。また，必要に応じて電解質を補正するとともに，QT 間隔延長，徐脈があらわれた場合には，本剤を休薬，減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞，「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (4) 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血糖値を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) リパーゼ、アミラーゼが増加することがあるので、本剤開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

4.2 重要な基本的注意の設定根拠

- (1) 本剤の臨床試験において、間質性肺疾患及び肺臓炎が報告されており、外国では死亡例も報告されていることから、間質性肺疾患の早期発見のための注意を設定した。
- (2) 本剤の臨床試験において、発現頻度の高い事象として肝機能検査値の上昇が報告されており、本剤の減量又は休薬を要した症例もあることから、定期的な肝機能検査が望ましいと考え設定した。
- (3) 本剤の臨床試験において、QT 間隔延長及び徐脈が報告されていることから、本剤投与患者では定期的な観察が望ましいと考え設定した。さらに、電解質異常が起こりやすい患者では、適切に電解質補正が行われるよう注意喚起を行った。
- (4) 本剤の臨床試験において血糖上昇が報告されており、薬物治療を要した症例も報告されていることから、定期的な血糖検査が望ましいと考え設定した。
- (5) 本剤の臨床試験において膵酵素（リパーゼ又はアミラーゼ）上昇が報告されており、膵炎の報告もあることから、定期的な血液検査が望ましいと考え設定した。

5 相互作用欄

5.1 相互作用

本剤は CYP3A の基質となる。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン クラリスロマイシン ドロペリドール等	QT 間隔延長を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。	いずれも QT 間隔を延長させるおそれがある。
徐脈を起こすことが知られている薬剤 β 遮断剤	徐脈を起こすおそれがあるので、可能な限り併用しないこと。	いずれも徐脈を起こすおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 クロニジン等		
CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール ^{注2)} イトラコナゾール リトナビル サキナビル等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増加するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A 阻害により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する恐れがあるので、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤の CYP3A 誘導により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

注 2)経口剤は国内未発売

5.2 相互作用の設定根拠

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 3A（CYP3A）で代謝されることが確認されている。

併用注意に関しては、CYP3A と関連する相互作用及び本剤の副作用が増強されるおそれのある薬剤について例示した。

6 副作用欄

6.1 副作用

国際共同第 II 相試験（CLDK378A2201 試験）において、本剤が投与された 140 例中（日本人患者 24 例を含む）135 例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 109 例（77.9%）、下痢 108 例（77.1%）、嘔吐 82 例（58.6%）、ALT（GPT）増加 53 例（37.9%）、食欲減退 50 例（35.7%）、AST（GOT）増加 40 例（28.6%）等であった。（承認時までの集計）

副作用の発現頻度は、国際共同第 II 相試験に基づき記載した。なお、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

（1）重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患**（1.4%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 2) **肝機能障害**（3.6%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、

減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

- 3) **QT 間隔延長**（5.7%）、**徐脈**（0.7%）：QT 間隔延長，徐脈があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には休薬，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 4) **重度の下痢**（6.4%）：重度の下痢があらわれることがあるので，観察を十分に行い，脱水，電解質異常等の異常が認められた場合には，本剤を休薬，減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 5) **高血糖**（0.7%）・**糖尿病**（0.7%）：高血糖及び糖尿病があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤を休薬，減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 6) **肺炎**（頻度不明）：肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

(2) その他の副作用

	頻度不明	20%以上	10%～20%未満	10%未満
感染症及び寄生虫症	-	-	感染症（肺炎，口腔カンジダ症，肺感染，鼻咽頭炎等）	-
血液及びリンパ系障害	-	-	-	貧血
代謝及び栄養障害	-	食欲減退	-	低リン酸血症
眼障害	-	-	-	視覚障害（視力障害，霧視，光視症，硝子体浮遊物，調節障害，老視等）
心臓障害	-	-	-	心膜炎
胃腸障害	-	悪心（77.9%）， 下痢（77.1%）， 嘔吐（58.6%）， 腹痛	-	食道障害（胃食道逆流性疾患，嚥下障害），消化不良，便秘
肝胆道系障害	-	肝機能検査値異常（ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，血中ビリルビン増加等）	-	-
皮膚及び皮下組織障害	-	-	発疹	-
腎及び尿路障害	-	-	-	血中クレアチニン増加，腎機能障害，腎不全

	頻度不明	20%以上	10%～20%未満	10%未満
全身障害	-	疲労	-	-
臨床検査	リパーゼ増加	-	-	アミラーゼ増加

6.2 副作用の設定根拠

本剤の CCDS に記載の副作用及び臨床試験結果に基づき設定した。また、Core RMP の Identified risk を重大な副作用に設定した。発現頻度は、国際共同第 II 相試験（A2201 試験）における副作用集計結果に基づき設定した。

7 高齢者への投与欄

7.1 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7.2 高齢者への投与の設定根拠

本剤の臨床試験において、高齢者に特有の安全性上の懸念は認められなかったが、症例数が限られることから一般的な注意を設定した。

8 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄

8.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギに、セリチニブをそれぞれ 50 及び 25mg/kg/日（AUC に基づく用量比較で臨床曝露量のそれぞれ 0.6 及び 0.4 倍に相当）反復投与したところ、胎児に骨格変異が認められた。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

8.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠

- (1) 妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、動物実験においても妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

- (2) 授乳中の婦人を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤がヒトの乳汁中に移行するかは不明であることから設定した。

9 小児等への投与欄

9.1 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

9.2 小児等への投与の設定根拠

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず，安全性は確立していないことから設定した。

10 過量投与欄

10.1 過量投与

過量投与の報告は認められていない。過量投与が発生した場合は，一般的な支持療法を行うこと。

10.2 過量投与の設定根拠

本剤での過量投与の報告はなく，基本的には支持療法を行うこととなるが，情報として記載した。

11 適用上の注意欄

11.1 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

11.2 適用上の注意の設定根拠

本剤は PTP 包装であることから設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

セリチニブの一般的名称に関しては、以下のとおりである。

1 医薬品一般的名称（JAN）

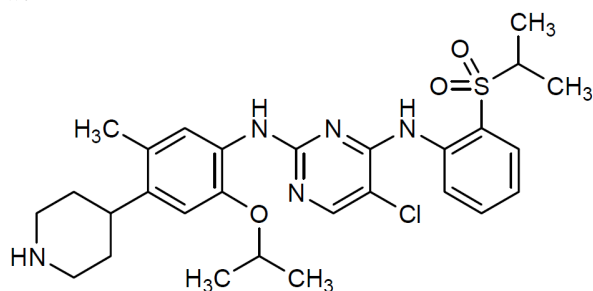
医薬品一般的名称は、2014 年 12 月 17 日付薬食審査発 1217 第 1 号により、以下のとおり通知された。

登録番号：26-1-B3

JAN（日本名）：セリチニブ

JAN（英 名）：Ceritinib

構造式：



2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical

本品のフリー体の英名「Ceritinib」は、Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN) として、Recommended INN List 71, WHO Drug Information, Vol. 28, No.1, 2014 に掲載されている。

薬食審査発 1217 第 1 号
平成 26 年 12 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 26-2-A4

JAN (日本名) : コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム)

JAN (英 名) : Collagenase (Clostridium Histolyticum)

アミノ酸配列

クラス I コラゲナーゼ

IAANTNSEKYD FEYLNGLSYT ELTNLIKNIK WNQINGLFNY STGSQKFFGD
KNRVQAIINA LQESGRITYA NDMKGIETFT EVLRAGFYLG YYNDGLSYLN
DRNFQDKCIP AMIAIQKNPN FKLGTAVQDE VITSLGKLIG NASANAEEVN
NCVPVLKQFR ENLNQYAPDY VKGTAVNELI KGIEFDFSGA AYEKDVKTMP
WYGKIDPFIN ELKALGLYGN ITSATEWASD VGIYYLSKFG LYSTNRNDIV
QSLEKAUDMY KYGKIAFVAM ERITWDYDGI GSNGKKVDHD KFLDDAEKHY
LPKTYTFDNG TFIIRAGEKV SEEKIKRLYW ASREVKSQFH RVVGNDKALE
VGNADDVLTM KIFNSPEEYK FNTNINGVST DNGGLYIEPR GTFYTYERTP
QQSIFSLEEL FRHEYTHYLQ ARYLVLDGLWG QGPFEKNRL TWFDEGTAEF
FAGSTRTSGV LPRKSILGYL AKDKVDHRYL LKKTLSNGYD DSDWMFYNYG
FAVAHYLYEK DMPTFIKMNK AILNTDVKSY DEIIKKLSDD ANKNTEYQNH
IQELADKYQG AGIPLVSDDY LKDHGYKKAS EVYSEISKAA SLTNTSVTAE
KSQYFNTFTL RGTYTGETSK GEFKDWDDEMS KKLDGTLESL AKNSWSGYKT
LTAYFTNYRV TSDNKVQYDV VFHGVLTDNA DISNNKAPIA KVTGPSTGAV
GRNIEFSGKD SKDEDGKIVS YDWDFGDGAT SRGKNSVHAY KKTGTYNVTL
KVTDDKGATA TESFTIEIKN EDTTTPITKE MEPNDDIKEA NGPIVEGVTV
KGDLNGSDDA DTFYFDVKED GDVTIELPYS GSSNFTWLKY KEGDDQNHIA
SGIDKNNSKV GTFKATKGRH YVFIYKHDSA SNISYSLNIK GLGNEKLKEK
ENNDSSDKAT VIPNFNTTMQ GSLLGDDSRD YYSFEVKEEG EVNIELDKKD
EFGVTWTLHP ESNINDRITY GQVDGNKVSU KVKLRPGKYY LLVYKYSKSG
NYELRVNK

クラス II コラゲナーゼ

AVDKNNATAA VQNESKRYTV SYLKTLNYYD LVDLLVKTEI ENLPDLFQYS
SDAKEFYGNK TRMSFIMDEI GRRAPQYTEI DHKGIPTLVE VVRAGFYLG
HNKELNEINK RSFKERVIPS ILAIQKNPNF KLGTEVQDKI VSATGLLAGN
ETAPPEVVNN FTPIIQDCIK NMDRYALDDL KSKALFNVLA APTYDITEYL
RATKEKPENT PWYGKIDGFI NELKKLALYG KINDNNSWII DNGIYHIAPL
GKLHSNNKIG IETLTEVMKI YPYLSMQHLQ SADQIERHYD SKDAEGNKIP
LDKFKKEGKE KYCPKTYTFD DGKVIKAGA RVEEEKVKRL YWASKEVNSQ
FFRVYGIDKP LEEGNPDDIL TMVIYNSPEE YKLNSVLYGY DTNNGGMYIE
PDGTFFTYER KAEESTYTLE ELFRHEYTHY LQGRYAVPGQ WGR TKLYDND
RLTWYEEGGA ELFAGSTRTS GILPRKSIVS NIHNTTRNNR YKLSDTVH
YGASFEFYNY ACMFMDMYN KDMGILNKLN DLAKNNDVDG YDNYIRDLSS
NHALNDKYQD HMQERIDNYE NLTVPFVADD YLVRHAYKNP NEIYSEISEV
AKLKDAKSEV KKSQYFSTFT LRGSYTGAS KGKLEDQKAM NKFIDDSLKK
LDTYSWSGYK TLTAYFTNYK VDSSNRVTYD VVFHGYLPNE GDSKNSLPYG
KINGTYKGTE KEKIKFSSEG SFDPDGKIVS YEWDFGDGNK SNEENPEHSY
DKVGTYTVKL KVTDDKGESE VSTTTAEIKD LSENKLPVIY MHVPKSGALN
QKVVFYGKGT YDPDGSAGY QWDFGDGSDF SSEQNPSHVY TKKGEYTVTL
RVMDSSGQMS EKTMKIKITD PVYPIGTEKE PNNSKETASG PIVPGIPVSG
TIENTSDQDY FYFDVITPGE VKIDINKLGY GGATWVVYDE NNNAVSYATD
DQGNLSGKFK ADKPGRYYIH LYMFNGSYMP YRINIEGSVG R

クラスIコラゲナーゼ C₅₁₀₁H₇₇₇₅N₁₃₂₉O₁₆₁₀S₁₄

クラスIIコラゲナーゼ C₅₀₆₃H₇₇₂₆N₁₃₁₄O₁₅₇₉S₂₂

コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）は、*Clostridium histolyticum*が産生するクラスI及びクラスIIコラゲナーゼの混合物である。クラスI及びクラスIIコラゲナーゼは、それぞれ、1,008個及び991個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Collagenase (*Clostridium Histolyticum*) is a mixture of class I and class II collagenases produced in *Clostridium histolyticum*. The class I and class II collagenases are consisting of 1,008 and 991 amino acid residues each.

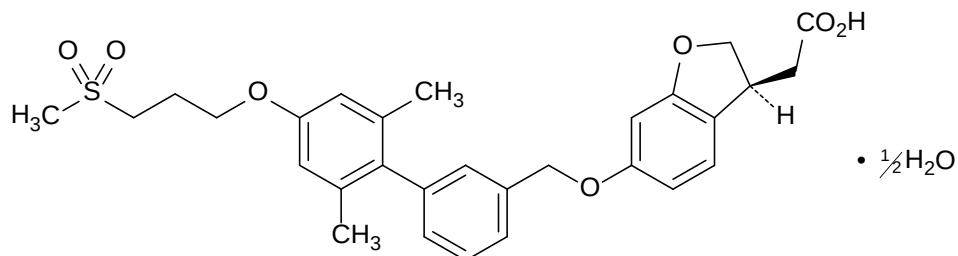
(別表 2) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 24-5-B6

JAN (日本名) : ファシグリファム水和物

JAN (英 名) : Fasiglifam Hydrate



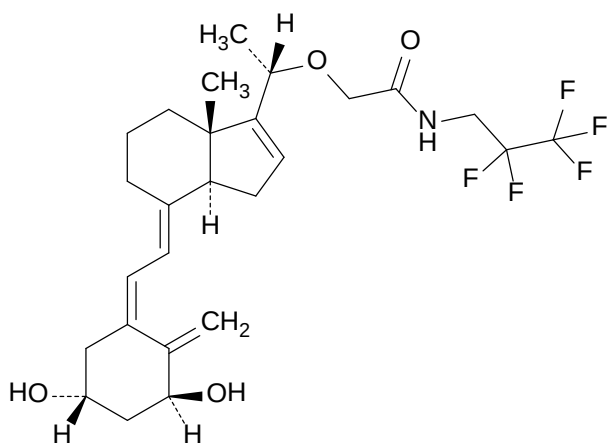
[(3*S*)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロピルオキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 ヘミ水和物

[(3*S*)-6-({2',6'-Dimethyl-4'-[3-(methylsulfonyl)propyloxy]biphenyl-3-yl}methoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]acetic acid hemihydrate

登録番号 25-1-B18

JAN（日本名）：ペフカルシトール

JAN（英 名）：Pefcalcitol



$C_{26}H_{34}F_5NO_4$

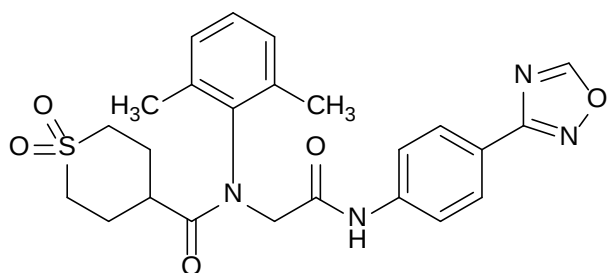
2-[(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,20*S*)-1,3-ジヒドロキシ-9,10-セコプレグナ-5,7,10(19),16-テトラエン-20-イル]オキシ}-*N*-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アセトアミド

2-[(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,20*S*)-1,3-Dihydroxy-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20-yl]oxy}-*N*-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)acetamide

登録番号 25-1-B19

JAN（日本名）：アメナメビル

JAN（英 名）：Amenamevir



$C_{24}H_{26}N_4O_5S$

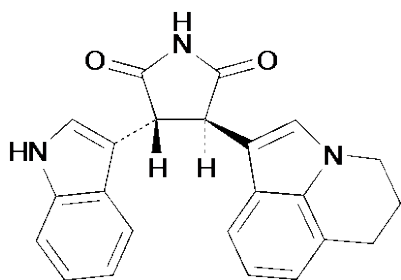
N-(2,6-ジメチルフェニル)-*N*-(2-{[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-1,1-ジ
オキソチアン-4-カルボキサミド

N-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-(2-{[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-
1,1-dioxothiane-4-carboxamide

登録番号 25-1-B21

JAN（日本名）：チバンチニブ

JAN（英 名）：Tivantinib



C₂₃H₁₉N₃O₂

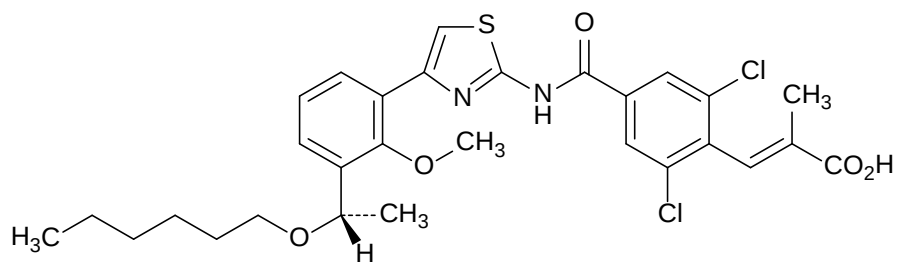
(3*R*,4*R*)-3-(5,6-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[3,2,1-*ij*]キノリン-1-イル)-4-(1*H*-インドール-3-イル)ピロリジン-2,5-ジオン

(3*R*,4*R*)-3-(5,6-Dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione

登録番号 25-1-B27

JAN（日本名）：ルストロンボパグ

JAN（英 名）：Lusutrombopag



C₂₉H₃₂Cl₂N₂O₅S

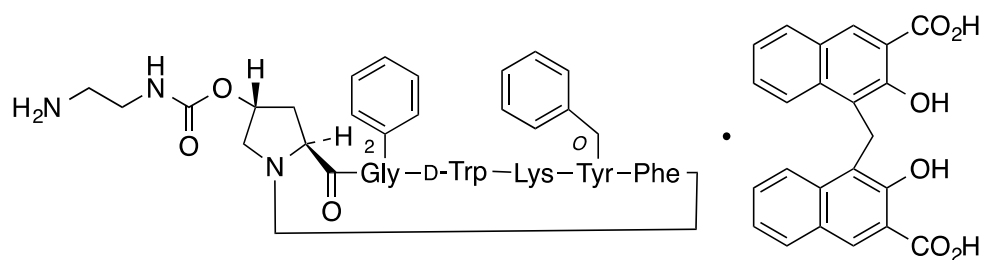
(2*E*)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸

(2*E*)-3-{2,6-Dichloro-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(hexyloxy)ethyl]-2-methoxyphenyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]phenyl}-2-methylprop-2-enoic acid

登録番号 26-1-B2

JAN（日本名）：パシレオチドパモ酸塩

JAN（英名）：Pasireotide Pamoate



$C_{58}H_{66}N_{10}O_9 \cdot C_{23}H_{16}O_6$

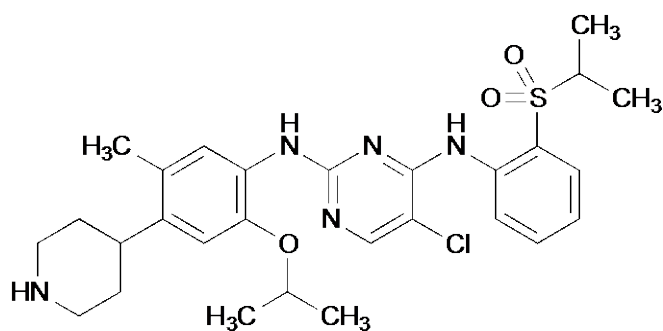
シクロ[-(4*R*)-4-(2-アミノエチルカルバモイルオキシ)-L-プロリル-L-フェニルグリシル-D-トリプトフィル-L-リシル-4-*O*-ベンジル-L-チロシル-L-フェニルアラニル-] 一[4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸)]塩

Cyclo[-(4*R*)-4-(2-aminoethylcarbamoyloxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-D-tryptophyl-L-lysyl-4-*O*-benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-] mono[4,4'-methylenebis(3-hydroxy-2-naphthoate)]

登録番号 26-1-B3

JAN（日本名）：セリチニブ

JAN（英名）：Ceritinib



C₂₈H₃₆ClN₅O₃S

5-クロロ-*N*²-{5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-2-[(プロパン-2-イル)オキシ]フェニル}-*N*⁴-[2-(プロパン-2-イルスルホニル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン

5-Chloro-*N*²-{5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}-*N*⁴-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 71

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 71

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

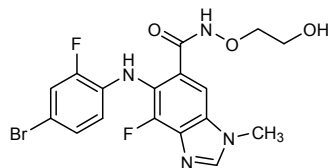
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 71

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

**ceralifimodum**

ceralifimod

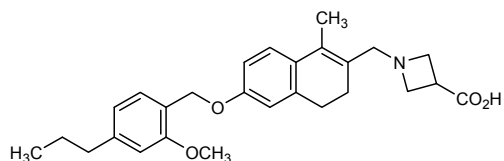
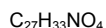
1-({6-[(2-methoxy-4-propylphenyl)methoxy]-1-methyl-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid

céralifimod

acide 1-({6-[(2-méthoxy-4-propylphényl)méthoxy]-1-méthyl-3,4-dihydronaphtalén-2-yl)méthyl}azétidine-3-carboxylique

ceralifimod

ácido 1-({1-metil-6-[(2-metoxi-4-propilfenil)metoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

**ceritinibum**

ceritinib

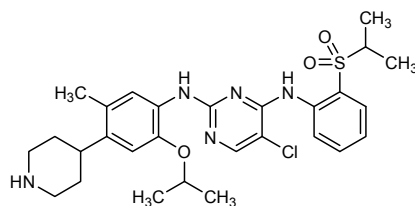
5-chloro-*N*²-{5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}-*N*⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

céritinib

5-chloro-*N*²-{5-méthyl-4-(pipéridin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phényl}-*N*⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)phényl]pyrimidine-2,4-diamine

ceritinib

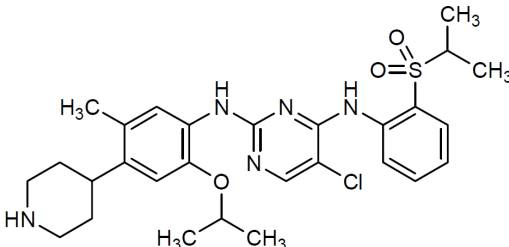
5-cloro-*N*²-{5-metil-4-(piperidin-4-il)-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*⁴-[2-(propano-2-sulfonil)fenil]pirimidina-2,4-diamina

**codrituzumabum #**

codrituzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* GPC3 (glypican 3)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-445) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV1-46*01 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.8] (1-115) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (CH1 (116-213, hinge (214-228), CH2 (229-338), CH3 (339-443), CHS (444-445)) (116-445)], (218-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV2-28*01 (86.00%) -IGKJ2*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dimer (224-224":227-227")-bisdisulfide

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化 学 名 ・ 別 名	【日本名】 5-クロロ- <i>N</i> ² -{5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-2-[(プロパン-2-イル)オキシ]フェニル}- <i>N</i> ⁴ -[2-(プロパン-2-イルスルホニル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン 【英 名】 5-Chloro- <i>N</i> ² -{5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}- <i>N</i> ⁴ -[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine																		
構 造 式																			
効 能 ・ 効 果	クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌																		
用 法 ・ 用 量	通常、成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。																		
劇 薬 等 の 指 定																			
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	原体：セリチニブ 製剤：ジカディアカプセル 150 mg（1 カプセル中にセリチニブ 150 mg を含有）																		
毒 性	単回投与毒性試験（概略の致死量） <table border="1" data-bbox="448 954 1109 1037"><tr><td>動物種</td><td>経口投与</td></tr><tr><td>サル（雄）</td><td>> 250 mg/kg</td></tr></table> 反復投与毒性試験（すべて経口投与） <table border="1" data-bbox="448 1113 1437 1937"><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>0, 7.5, 25, 75→50 (9 日目から 4 日間休薬した後、減量)</td><td>75 mg/kg/日：体温低下、消瘦、円背位、立毛 75→50 mg/kg/日：体重・摂餌量の減少、単球数・リンパ球数・血小板数・フィブリノゲンの増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ・アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇、カリウム・カルシウム・グルコースの増加、アルブミン・アルブミン／グロブリン比・尿素・マグネシウム・無機リンの減少、脾臓・胸腺・前立腺・下垂体重量の減少、肝外胆管の拡張・有糸分裂像の増加、腸間膜リンパ節の洞組織球症、脾臓の腺房萎縮 ≥ 25 mg/kg/日：体重増加抑制、好中球数の増加、グロブリン・インスリンの増加、肝外胆管のびらん・過形成・上皮の炎症性細胞浸潤・壊死・空胞化、肝内胆管の上皮空胞化、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇、脾臓間質の炎症性細胞浸潤</td></tr><tr><td>ラット</td><td>13 週間</td><td>0, 3, 10, 30</td><td>30 mg/kg/日：体重増加抑制、摂餌量の減少、血小板数・フィブリノゲンの増加、総蛋白質・グロブリン・カルシウム・コレステロール・トリヨードサイロニン・サイロキシンの増加、アルブミン・アルブミン／グロブリン比・トリグリセリドの減少、大十二指腸乳頭の慢性活動性炎症・過形成・内腔拡張、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇、腸間膜リンパ</td></tr></tbody></table>			動物種	経口投与	サル（雄）	> 250 mg/kg	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	4 週間	0, 7.5, 25, 75→50 (9 日目から 4 日間休薬した後、減量)	75 mg/kg/日：体温低下、消瘦、円背位、立毛 75→50 mg/kg/日：体重・摂餌量の減少、単球数・リンパ球数・血小板数・フィブリノゲンの増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ・アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇、カリウム・カルシウム・グルコースの増加、アルブミン・アルブミン／グロブリン比・尿素・マグネシウム・無機リンの減少、脾臓・胸腺・前立腺・下垂体重量の減少、肝外胆管の拡張・有糸分裂像の増加、腸間膜リンパ節の洞組織球症、脾臓の腺房萎縮 ≥ 25 mg/kg/日：体重増加抑制、好中球数の増加、グロブリン・インスリンの増加、肝外胆管のびらん・過形成・上皮の炎症性細胞浸潤・壊死・空胞化、肝内胆管の上皮空胞化、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇、脾臓間質の炎症性細胞浸潤	ラット	13 週間	0, 3, 10, 30	30 mg/kg/日：体重増加抑制、摂餌量の減少、血小板数・フィブリノゲンの増加、総蛋白質・グロブリン・カルシウム・コレステロール・トリヨードサイロニン・サイロキシンの増加、アルブミン・アルブミン／グロブリン比・トリグリセリドの減少、大十二指腸乳頭の慢性活動性炎症・過形成・内腔拡張、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇、腸間膜リンパ
動物種	経口投与																		
サル（雄）	> 250 mg/kg																		
動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見																
ラット	4 週間	0, 7.5, 25, 75→50 (9 日目から 4 日間休薬した後、減量)	75 mg/kg/日：体温低下、消瘦、円背位、立毛 75→50 mg/kg/日：体重・摂餌量の減少、単球数・リンパ球数・血小板数・フィブリノゲンの増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ・アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇、カリウム・カルシウム・グルコースの増加、アルブミン・アルブミン／グロブリン比・尿素・マグネシウム・無機リンの減少、脾臓・胸腺・前立腺・下垂体重量の減少、肝外胆管の拡張・有糸分裂像の増加、腸間膜リンパ節の洞組織球症、脾臓の腺房萎縮 ≥ 25 mg/kg/日：体重増加抑制、好中球数の増加、グロブリン・インスリンの増加、肝外胆管のびらん・過形成・上皮の炎症性細胞浸潤・壊死・空胞化、肝内胆管の上皮空胞化、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇、脾臓間質の炎症性細胞浸潤																
ラット	13 週間	0, 3, 10, 30	30 mg/kg/日：体重増加抑制、摂餌量の減少、血小板数・フィブリノゲンの増加、総蛋白質・グロブリン・カルシウム・コレステロール・トリヨードサイロニン・サイロキシンの増加、アルブミン・アルブミン／グロブリン比・トリグリセリドの減少、大十二指腸乳頭の慢性活動性炎症・過形成・内腔拡張、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇、腸間膜リンパ																

				節のマクロファージ集簇の増加 ≥ 10 mg/kg/日：甲状腺刺激ホルモンの増加，肝内胆管の上皮空胞化 ≥ 3 mg/kg/日：肝外胆管の変性／壊死・拡張・びらん／潰瘍・過形成・慢性活動性炎症・上皮空胞化，大十二指腸乳頭の変性／壊死・上皮空胞化
	サル	4 週間	0, 3, 10, 30	30 mg/kg/日：アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇，胆膵管膨大部の上皮のびらん・過形成・空胞化，胆膵管膨大部の粘膜下組織の泡沫状マクロファージ，胆膵管膨大部・十二指腸粘膜の好中球浸潤，膵臓のチモージェン顆粒の減少，胸腺のリンパ球枯渇 ≥ 10 mg/kg/日：甲状腺重量の減少，甲状腺のコロイド減少を伴う濾胞の小型化，腸間膜リンパ節の洞組織球症
	サル	13 週間	0, 3, 10, 30	30 mg/kg/日：液状便，アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇，グルコース・インスリンの増加，肝管・胆嚢管・総胆管の炎症性細胞浸潤・上皮空胞化，大十二指腸乳頭のうっ血／出血・炎症性細胞浸潤・上皮空胞化，肝内胆管周囲の炎症性細胞浸潤 ≥ 3 mg/kg/日：嘔吐
副作用	国際共同第 II 相試験（CLDK378A2201 試験）において，本剤が投与された 140 例中（日本人患者 24 例を含む）135 例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心 109 例（77.9%），下痢 108 例（77.1%），嘔吐 82 例（58.6%），ALT（GPT）増加 53 例（37.9%），食欲減退 50 例（35.7%），AST（GOT）増加 40 例（28.6%）等であった。 （承認時までの集計）			
会社	ノバルティスファーマ株式会社 製剤：輸入			

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次	2
第 3 部.....	3
第 4 部.....	10
第 5 部.....	21

第 3 部

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1	LDK378 Nomenclature	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.1.2	LDK378 Structure	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.1.3	LDK378 General Properties	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	LDK378 Manufacturer(s)	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.2	LDK378 Description of Manufacturing Process and Process Controls	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.3	LDK378 Control of materials	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.4	LDK378 Controls of Critical Steps and Intermediates	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.5	LDK378 Process validation and/or evaluation	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.6	LDK378 Manufacturing Process Development	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3.1	LDK378 Elucidation of Structure and Other Characteristics	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.S.3.2	LDK378 Impurities	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1-1	LDK378 Specification	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.1-2	LDK378 BASE/DS Country specific Testing Monograph	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.2	LDK378 Analytical Procedures	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-1	LDK378 Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-2	LDK378-NXA (no salt) Drug substance [REDACTED]	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-3	LDK378-NXA (no salt) Drug substance Method validation: Identity by IR spectroscopy [REDACTED]	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-4	LDK378-NXA (no salt) Drug substance Method validation: Identity by X-ray powder diffraction	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-5	LDK378-NXA (no salt) Drug substance Method validation: Related substances by HPLC [REDACTED]	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-6	LDK378-NXA (no salt) Drug substance Method validation: Residual solvents	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-7	LDK378 No salt Drug substance Method validation: Loss on drying [REDACTED]	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-8	LDK378-NXA No salt Drug substance Method validation: Heavy metals (ICP-OES)	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-9	LDK378-NXA No salt Drug substance [REDACTED]	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-10	LDK378-NXA (no salt) Drug substance Method validation: Assay by HPLC [REDACTED]	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.S.4.3-11	LDK378-NXA no salt Drug substance Method suitability report: Microbial Enumeration Tests	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.4	LDK378 Batch Analyses	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.5	LDK378 Justification of Specification	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5-1	LDK378 Reference Standards or Materials	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.5-2	LDK378 BASE/DS Testing Monograph	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6	LDK378 Container closure system	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1-1	LDK378 Stability Summary and Conclusions	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.1-2	LDK378 No salt Drug substance Registration stability report - Summary and conclusion	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.1-3	LDK378 Base Stability Commitment Report - Summary and Conclusion	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.1-4	LDK378 No salt Drug substance Registration stability report - Summary and conclusion	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.2	LDK378 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.3-1	LDK378 Stability Data	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.3-2	LDK378 No salt Drug Substance Registration stability report - Data tables	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.S.7.3-3	LDK378 No salt Drug substance Registration stability report - Data tables	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.3-4	LDK378 Base Stability Commitment Report - Data tables	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P 製剤						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Description and Composition of the Drug Product	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2-1	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Pharmaceutical Development	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2-2	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Clinical Trial Formulae	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1	LDK378 150 mg Hard gelatin capsules Manufacturers	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.2	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Batch Formula	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.3	LDK378 150 mg Hard gelatin capsules Description of Manufacturing Process and Process Controls	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Controls of Critical Steps and Intermediates	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.5	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Process Validation and/or Evaluation	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Control of Excipients - Compendial	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.P.4.5	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Excipients of Human or Animal origin	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.6	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Novel Excipients	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1-1	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Specifications	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.1-2	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Testing Monograph	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.1-3	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Testing Monograph Country-Specific Part for Japan	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.2	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Analytical Procedures	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-1	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-2	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Method validation report: Identity by UV	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-3	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Method validation report: Dissolution by UV	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-4	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Method validation report: Dissolution by UV	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-5	LDK378 150mg Hard gelatin capsule Method validation report: Identity, assay and degradation products by HPLC	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-6	LDK378 150mg Hard gelatin capsule Method validation report: Assay and Degradation products by HPLC	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-7	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule, pink opaque and blue/white Method suitability report:	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.P.5.4	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Batch Analyses	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.5	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Characterisation of Impurities	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.6	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Justification of Specifications	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Reference Standards or Materials	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Container Closure System	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1-1	Ceritinib (LDK378) 150 mg Hard gelatin capsule Stability Summary and Conclusion	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.1-2	LDK378 150mg Hard gelatin capsule Registration stability report - Summary and conclusions	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.2	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.3-1	Ceritinib (LDK378) 150 mg Hard gelatin capsule Stability Data	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.3-2	LDK378 150mg Hard gelatin capsule Registration stability report - Data tables	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価
3.2.A その他						
3.2.A.1	該当資料なし					
3.2.A.2-1	LDK378 150 mg Hard gelatin capsule Adventitious Agents Safety Evaluation	ノバルティス	-	海外	社内報告書	評価

[illegible]

第 4 部

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	NVP-LDK378: In vitro effects against a selection of recombinant human protein kinases	ノバルティス	2011年11月1日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-2	NVP-BQK827: In vitro effects against a selection of recombinant human protein kinases	ノバルティス	2011年11月1日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-3	In vitro antiproliferative activity of NVP-LDK378 in Ba/F3 cells transduced with ALK fusion kinases	ノバルティス	2011年11月1日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-4	In vitro antiproliferative activity of NVP-LDK378 in Ba/F3 cells transduced with constitutively activated tyrosine kinases	ノバルティス	2011年11月1日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-5	In vitro antiproliferative activity of NVP-LDK378 in Ba/F3 cells transduced with TEL-FES and TEL-FER fusion kinases	ノバルティス	2011年11月1日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-6	In vitro antiproliferative activity of NVP-LDK378 in Ba/F3 cells transduced with crizotinib resistant mutant EML4-ALK fusion kinases	ノバルティス	2011年11月1日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-7	In vitro antiproliferative activity of NVP-LDK378 in Karpas299 (ALCL model expressing NPM-ALK) and NCIH2228 (NSCLC model expressing EML4-ALK)	ノバルティス	2011年11月1日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-8	The ALK Inhibitor Ceritinib Overcomes Crizotinib Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer	Massachusetts General Hospital Cancer Center	-	米国	海外	Cancer Discov; 4(6): 662-73 (2014)	参考
4.2.1.1-9	In vitro antiproliferative activity of NVP-LDK378 in neuroblastoma cell line NB-1 with ALK amplification	ノバルティス	2011年11月1日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-10	Single agent activity of LDK378 and ALK expression levels in a panel human non-small cell lung cancer cell lines	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-11	Two Novel ALK Mutations Mediate Acquired Resistance to the Next-Generation ALK Inhibitor Alectinib	Massachusetts General Hospital Cancer Center	-	米国	海外	Clin Cancer Res; 20(22):1-11(2014)	参考
4.2.1.1-12	In vivo evaluation efficacy and exposure of NVP-LDK378-AZ-1 in a subcutaneous tumor model of the human nonsmall cell lung cancer cell line H2228 in SCID beige mice	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-13	In vivo evaluation efficacy and exposure of NVP-LDK378-AZ-1 in a subcutaneous tumor model of human anaplastic large-cell lymphoma Karpas299 in SCID beige mice	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-14	In vivo evaluation of efficacy and exposure of NVP-LDK378-AZ-1 in a subcutaneous tumor model of the human nonsmall cell lung cancer cell line H2228 in nude rats	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-15	In vivo evaluation of efficacy and exposure of NVP-LDK378-AZ-1 in a subcutaneous tumor model of the human anaplastic large-cell lymphoma Karpas299 in nude rats	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-16	Comparison of in vivo efficacy of NVP-LDK378-NX-4 with Crizotinib in the H2228 lung cancer xenograft model	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-17	In Vivo efficacy of NVP-LDK378-NX-4 in Crizotinib resistant H2228 lung cancer xenograft model carrying the I1171T mutation	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-18	In Vivo efficacy of NVP-LDK378-NX-4 in the Crizotinib resistant H2228 xenograft model carrying C1156Y mutation	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-19	In Vivo efficacy of NVP-LDK378-NX-4 in non-ALK mutation based Crizotinib resistant H2228 xenograft model	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-20	In vivo pharmacodynamic and pharmacokinetic studies of NVP-LDK378-AZ-1 in an orthotopic model of human anaplastic large cell lymphoma Karpas299-Luc	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	individual test IC50 values for NVP-LDK378-NX-2		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	台湾	海外	社外報告書	評価
4.2.1.2-2	NVP-LDK378: In vitro Safety Pharmacology Profile	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-3	Safety Receptor Panel Profiling of LDK378: Individual test EC50 and IC50 values		20 年 月 日	米国	海外	社外報告書	評価
4.2.1.2-4	Cytochrome p450 3A4 induction potential of the ALK inhibitor NVP-LDK378 by measuring activation of human PXR in a reporter gene assay	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-5	Addendum to RD-2008-50976 NVP-LDK378 does not inhibit the IGF-1R pathway in vivo	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-6	Evaluation of effects of ALK inhibitor LDK378 on glucose tolerance and indicators of insulin resistance in wild-type C57BL/6J mice	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Effects of LDK378 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	米国	海外	社外報告書	評価
4.2.1.3-2	Telemetry study of cardiovascular effects in male monkeys after a single oral (gavage) administration	ノバルティス	20 年 月 日～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
	Amendment no. 1		20 年 月 日				

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2.1.3-3	Telemetry study of cardiovascular effects in male monkeys after a single oral (gavage) administration at multiple dose levels	ノバルティス	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3-4	Single-dose oral (gavage) safety pharmacology study in rats (nervous system and respiratory functions)	ノバルティス	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4-1	該当資料なし						
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	[¹⁴ C ₆]LDK378 Synthesis and release analysis	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-2	[¹⁴ C]LDK378 Synthesis and release analysis	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-3	[¹³ C ₆]LDK378 Synthesis and release analysis	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-4	Quantitative determination of LDK378 and LEH621 in rat plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-5	Quantitative determination of LDK378 and LEH621 in rat plasma by LC-MS/MS Amendment no. 1	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-6	Quantitative determination of LDK378 and LEH621 in monkey plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-7	Quantitative determination of LDK378 and LEH621 in monkey plasma by LC-MS/MS Amendment no. 1	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-8	Validation of a method for the quantitative determination of LDK378 in mouse plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.1-9	Validation of a method for the quantitative determination of LDK378 in rabbit plasma by LC-MS/MS	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2 吸収							

[illegible]

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当資料なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当資料なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	An oral (gavage) pilot toxicity study in male monkeys	ノバルティス	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	2-week oral (gavage) exploratory study in male rats	ノバルティス	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-2	2-week (4 doses total) oral (gavage) pilot toxicity study in male rats	ノバルティス	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-3	4-week exploratory oral (gavage) pilot toxicity study in male rats with a 4-week recovery period	ノバルティス	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日,	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
	Amendment no. 1		20 年 月 日				
4.2.3.2-4	4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period	ノバルティス	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-5	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Rats with a 8-Week Recovery Phase		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	米国	海外	社外報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2-6	26-Week Oral Gavage Toxicity Study with LDK378 in Rats with an 8-Week Recovery Phase	██████████	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	米国	海外	社外報告書	評価
4.2.3.2-7	2-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in monkeys	ノバルティス	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-8	4-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period	ノバルティス	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-9	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Phase	██████████	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	米国	海外	社外報告書	評価
4.2.3.2-10	39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LDK378 in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Phase	██████████	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	米国	海外	社外報告書	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro 試験							
4.2.3.3.1-1	Miniscreen Ames test	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.3.1-2	Reverse Mutation in five histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i>	██████████	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	UK	海外	社外報告書	評価
4.2.3.3.1-3	Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	██████████	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	UK	海外	社外報告書	参考
4.2.3.3.1-4	Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	██████████	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	UK	海外	社外報告書	評価
4.2.3.3.1-5	Micronucleus test in vitro using TK6 cells	ノバルティス	20██年██月██日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2.3.3.1-6	Micronucleus test in vitro with cultured human peripheral blood lymphocytes	ノバルティス	20 年 月 日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.3.2 In Vivo 試験							
4.2.3.3.2-1	Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	UK	海外	社外報告書	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社外報告書	評価
4.2.3.5.2-2	An oral gavage dose range finding study of embryo-fetal development in the rabbit		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社外報告書	参考

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5.2-3	An oral gavage embryo-fetal development study in the rabbit		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	カナダ	海外	社外報告書	評価
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
	該当資料なし						
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験						
	該当資料なし						
4.2.3.6	局所刺激性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7	その他の毒性試験						
4.2.3.7.1	抗原性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.2	免疫毒性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.4	依存性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7.7	その他の試験						

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.7-1	<i>In vitro</i> 3T3 NRU Phototoxicity Test	ノバルティス	20●●年●●月●●日 ～ 20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-2	Assessment of phototoxic potential with the murine Local Lymph Node Assay (UV-LLNA by oral route)	●●●●●●	20●●年●●月●●日 ～ 20●●年●●月●●日	フランス	海外	社外報告書	評価

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3 参考文献 (評価／参考の別：参考資料)		
4.3-1	Chatman LA, Morton, D, Johnson, TO, et al. (2009) A Strategy for Risk Management of Drug-Induced Phospholipidosis. Toxicologic Pathology; 37:997-1005.	海外
4.3-2	Chauret N, Nicoll-Griffith D, Friesen R, et al. (1995) Microsomal metabolism of the 5-lipoxygenase inhibitors L-746,530 and L-739,010 to reactive intermediates that covalently bind to protein: the role of the 6,8-dioxabicyclo[3.2.1] octanyl moiety. Drug Metab Dispos; 23(12):1325-34.	海外
4.3-3	Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. (2008) The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. Nat Rev Cancer; 8:11-23.	海外
4.3-4	Huang D, Kim DW, Kotsakis A, et al. (2013) Multiplexed deep sequencing analysis of ALK kinase domain identifies resistance mutations in relapsed patients following crizotinib treatment. Genomics; 102:157-62.	海外
4.3-5	Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. (2011) Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. Proc Natl Acad Sci USA; 108(18):7535-40.	海外
4.3-6	Orbach RC and Zineh I (2011) FDA : CDER Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review of Crizotinib. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000ClinPharmR.pdf	海外
4.3-7	Toyokawa G, Hirai F, Inamasu E, et al. (2014) Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both crizotinib and alectinib. J Thorac Oncol; 9(12):e86-7.	海外
4.3-8	Voena C and Chiarle R (2012) The battle against ALK resistance: successes and setbacks. Expert Opin Investig Drugs; 21(12):1751-4.	海外

第 5 部

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3 試験報告書及び関連情報							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書							
5.3.1.1-1	A randomized, open label, three-treatment, two-period cross-over study to determine the relative bioavailability of LDK378 administered either with a low-fat low-calorie or high-fat high-calorie meal compared to fasted condition in healthy subjects	ノバルティス	20●●年●●月●●日 ～ 20●●年●●月●●日	米国, 計 1 施設	海外	社内報告書	評価
5.3.1.1-2	A randomized, open-label crossover study to evaluate the relative bioavailability of two new tablet formulations of LDK378 in comparison to the reference LDK378 capsule formulation and the effect of a light snack on the pharmacokinetics of LDK378 capsules in healthy subjects	ノバルティス	20●●年●●月●●日～ 20●●年●●月●●日	米国, 計 1 施設	海外	社内報告書	評価
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Quantitative determination of LDK378 in human plasma by LC-MS/MS Method validation report	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-2	Quantitative determination of LDK378 in human plasma by LC-MS/MS Method validation report Amendment no. 1	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.3.1.4-3	Quantitative determination of LDK378 in human plasma by LC-MS/MS Method validation report Amendment no. 2	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-4	Quantitative determination of LDK378 in human plasma by LDTD-APCI-MS/MS Method validation report	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	Evaluation of LDK378 to activate human PXR in a CYP3A4 reporter gene assay	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-2	In vitro assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by LDK378	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-3	[¹⁴ C]LDK378: Metabolic profile in human liver microsomes, contributions of cytochrome P450s and UDP-glucuronosyltransferase to metabolism, and potential for drug-drug interactions	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-4	Evaluation of LDK378 as an inducer of cytochrome P450s in human hepatocytes	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-5	Simulations of the clinical drug interaction potential of ketoconazole or rifampin with LDK378 using the latest version 13 of Simcyp® simulator	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-6	Simulations of the clinical drug interaction potential of fluconazole with LDK378 using the latest version 13 of Simcyp® simulator	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-7	Evaluation of LDK378 as an inducer of UDP-glucuronosyltransferase in human hepatocytes	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-8	In vitro assessment of time-dependent cytochrome P450 enzyme (CYP2B6, CYP2C8, and CYP2C19) inhibition by LDK378	ノバルティス	20●●年●●月●●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

[illegible]

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書							
5.3.3.4-1	An open-label, two-period, single-sequence study to estimate the effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of a single 450 mg oral dose of LDK378 in healthy volunteers	ノバルティス	20●●年●月●日～ 20●●年●月●日	米国, 計 1 施設	海外	社内報告書	評価
5.3.3.4-2	An open-label, two-period, single-sequence study to estimate the effect of rifampin on the pharmacokinetics of a single 750 mg oral dose of LDK378 in healthy volunteers	ノバルティス	20●●年●月●日～ 20●●年●月●日	米国, 計 1 施設	海外	社内報告書	評価
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書							
5.3.3.5-1	Population pharmacokinetics of LDK378 in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase (ALK)	ノバルティス	20●●年●月●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.3.5-2	Population pharmacokinetics of ceritinib in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase (ALK)	ノバルティス	20●●年●月●日	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
該当資料なし							
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
該当資料なし							

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib	ノバルティス	20●●年●●月●●日 ～ 20●●年●●月●●日 (データカットオフ日)	日本, 米国, カナダ, フランス, ドイツ, イギリス, オランダ, イタリア, スペイン, シンガポール, 香港, 韓国, 計 51 施設	国際共同	社内報告書	評価
	Addendum 1 to Clinical Study Report primary analysis data cut-off date 26-Feb-2014	ノバルティス	20●●年●●月●●日	-	-	社内報告書	評価
	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib 48-Week efficacy and safety results (13-Aug-2014 cut-off)	ノバルティス	20●●年●●月●●日	-	-	社内報告書	評価
5.3.5.2-2	A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer	ノバルティス	20●●年●●月●●日 ～ 20●●年●●月●●日 (データカットオフ日)	日本, オーストラリア, ベルギー, フランス, 香港, イタリア, ニュージーランド, ノルウェー, ロシア, シンガポール, 韓国, スペイン, スウェーデン, タイ, 台湾, 米国, 計 41 施設	国際共同	社内報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.3.5.2-3	A phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of LDK378, administered orally in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase (ALK)	ノバルティス	2011 年 1 月 〇〇 日～ 2013 年 8 月 2 日 (データカットオフ日)	オーストラリア, ベルギー, ドイツ, イタリア, オランダ, スペイン, イギリス, カナダ, シンガポール, 韓国, 米国, 計 20 施設	海外	社内報告書	評価
5.3.5.2-4	A phase I, multicenter, open-label dose escalation study of LDK378, administered orally in Japanese patients with tumors characterized by genetic alterations in anaplastic lymphoma kinase (ALK)	ノバルティス	2012 年 6 月 〇〇 日～ 20 〇〇 年 〇 月 〇 日 (データカットオフ日)	日本, 計 3 施設	国内	社内報告書	評価
	Amendment 1 to CLDK378X1101	ノバルティス	20 〇〇 年 〇 月 〇 日	-	国内	社内報告書	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	SCP Appendix 1	ノバルティス	20 〇〇 年 〇 月 〇 日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.3-2	SCE Appendix 1 Efficacy Outputs to Support SCE	ノバルティス	20 〇〇 年 〇 月 〇 日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.3-3	SCS Appendix 3	ノバルティス	20 〇〇 年 〇 月 〇 日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.3-4	2.7.4 Summary of Clinical Safety Update in ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer	ノバルティス	20 〇〇 年 〇 月 〇 日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.3-5	SCS Appendix 2: Safety Outputs to Support SCS	ノバルティス	20 〇〇 年 〇 月 〇 日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.3-6	SCS Appendix 3 (New and updated patient narratives for deaths, serious adverse events, and discontinuation due to adverse events for studies LDK378X2101 and LDK378X1101)	ノバルティス	20 〇〇 年 〇 月 〇 日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.3-7	SCP/SCE/SCS Appendix 1: Outputs for Japan submission	ノバルティス	20 〇〇 年 〇 月 〇 日	-	-	社内報告書	評価
5.3.5.3-8	SCE Appendix 2: Outputs for Japan submission	ノバルティス	20 〇〇 年 〇 月 〇 日	-	-	社内報告書	評価

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
該当資料なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 1 (PSUR 1)	ノバルティス	Period covered: 20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.6-2	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 2 (PSUR 2)	ノバルティス	Period covered: 20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.6-3	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 3 (PSUR 3)	ノバルティス	Period covered: 20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	症例一覧表	ノバルティス	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-2	副作用一覧表	ノバルティス	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	ノバルティス	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表	ノバルティス	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-5	臨床検査値推移図	ノバルティス	-	-	国内	社内報告書	評価

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4 参考文献 (評価／参考の別：参考資料)		
5.4-1	Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. (2012) Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. <i>Lancet Oncol</i> ; 13:1011-9.	海外
5.4-2	Camidge DR and Doebele RC (2012) Treating ALK-positive lung cancer – early successes and future challenges. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> ; 9:268-77.	海外
5.4-3	Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. (2010) EML4-ALK Mutations in Lung Cancer That Confer Resistance to ALK Inhibitors. <i>N Engl J Med</i> ; 363:1734-9.	海外
5.4-4	Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. (2009) Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. <i>Lancet</i> ; 374:1432-40.	海外
5.4-5	Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. (2012) Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with <i>ALK</i> Gene Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Clin Cancer Res</i> ; 18:1472-82.	海外
5.4-6	Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. (2010) Non-Small Cell Lung Cancer. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> ; 8:740-801.	海外
5.4-7	Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. (2000) Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. <i>J Clin Oncol</i> ; 18:2354-62.	海外
5.4-8	Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. (2013) ALK Rearrangements Are Mutually Exclusive with Mutations in <i>EGFR</i> or <i>KRAS</i> : An Analysis of 1,683 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Clin Cancer Res</i> ; 19(15):4273-81.	海外
5.4-9	Gettinger S and Lynch T (2011) A Decade of Advances in Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Clin Chest Med</i> ; 32:839-51.	海外
5.4-10	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004) Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> ; 22:1589-97.	海外
5.4-11	Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. (2012) Mechanisms of Acquired Crizotinib Resistance in ALK-Rearranged Lung Cancers. <i>Sci Transl Med</i> ; 4(120):120ra17.	海外
5.4-12	Kim HR, Shim HS, Chung JH, et al. (2012) Distinct Clinical Features and Outcomes in Never-Smokers With Nonsmall Cell Lung Cancer Who Harbor EGFR or KRAS Mutations or ALK Rearrangement. <i>Cancer</i> ; 118(3):729-39.	海外
5.4-13	Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. (2012) Comparative Analyses of Overall Survival in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive and Matched Wild-Type Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. <i>Cancer</i> ; 118:3579-86.	海外
5.4-14	Murakami H, Seto T, Takahashi T, et al. (2014) Phase I Study for Ceritinib (LDK378) in Japanese Patients with <i>ALK</i> Genetic Alterations. <i>Ann Oncol</i> ; 25 (suppl 4):iv456.	海外
5.4-15	Nguyen KSH, Sanford RA, Huberman MS, et al. (2012) Patterns of Care for Non-Small-Cell Lung Cancer at an Academic Institution Affiliated With a National Cancer Institute-Designated Cancer Center. <i>J Oncol Pract</i> ; 8:57-62.	海外
5.4-16	Ou SH (2011) Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. <i>Drug Des Devel Ther</i> ; 5:471-85.	海外

1.12 添付資料一覧

LDK378/セリチニブ

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4-17	Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, et al. (2012) Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Gemcitabine/Cisplatin Alone or With Sorafenib for the First-Line Treatment of Advanced, Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; 30:3084-92.	海外
5.4-18	Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. (2013) Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet; 382:709-19.	海外
5.4-19	Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N (2013) Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. Lancet; 382:720-31.	海外
5.4-20	Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. (2006) Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 355:2542-50.	海外
5.4-21	Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. (2008) Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; 26:3543-51.	海外
5.4-22	Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. (2013) Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol; 31:3327-34.	海外
5.4-23	Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. (2009) Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor <i>EML4-ALK</i> . J Clin Oncol; 27:4247-53.	海外
5.4-24	Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. (2013) Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced <i>ALK</i> -Positive Lung Cancer. N Engl J Med; 368:2385-94.	海外
5.4-25	Shaw AT and Engelman JA (2013) <i>ALK</i> in Lung Cancer: Past, Present, and Future. J Clin Oncol; 31:1105-11.	海外
5.4-26	Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. (2000) Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. J Clin Oncol; 18:2095-103.	海外
5.4-27	Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. (2007) Identification of the transforming <i>EML4-ALK</i> fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature; 448:561-6.	海外
5.4-28	Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in <i>ALK</i> -Positive Lung Cancer. N Engl J Med; 371:2167-77.	海外
5.4-29	Yang P, Kulig K, Boland JM, et al. (2012) Worse Disease-Free Survival in Never-Smokers with <i>ALK</i> + Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol; 7(1):90-7.	海外
5.4-30	Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S (2014) Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. Cancer Treat Rev; 40:716-22.	海外